Constantin MAXIMILIAN * Barbu IONESCU

CITOGENETICĂ MEDICALĂ UMANĂ

Editura Academiei
Republicii Socialiste România

Scanned with OKEN Scanner

CONSTANTIN MAXIMILIAN BARBU IONESCU

CITOGENETICĂ MEDICALĂ UMANĂ

sub red. acad. ȘT.-M. MILCU

EDITURA ACADEMIEI REPUBLICII SOCIALISTE ROMÂNIA
1978

Scanned with OKEN Scanner

Cuprins

Prefață (acad. *Șt.-M. Milcu*) 17

GENERALITĂȚI *(C. Maximilian)* 19

Cromozomii. Structură și funcție 19
Diviziunea celulară 23
Clasificarea cromozomilor umani 26
Hărțile cromozomiale 34
Anomaliile cromozomiale 36
Anomalii numerice 36
Anomalii structurale 38
Nomenclatura anomaliilor cromozomiale 41
Frecvența generală a anomaliilor cromozomiale 46
Consecințele meiotice ale rearanjamentelor cromozomiale . . . 47
Indicații clinice 51
Metode de investigație 55

CROMOZOMII DE SEX ȘI PATOLOGIA GONOZOMIALĂ . . . 59

Cromozomii de sex și diferențierea sexuală *(C. Maximilian* și *B. Ionescu)* 59
Cromatina sexuală *(C. Maximilian)* 65
Corpusculul F *(C. Maximilian)* 69
Hermafroditisme *(B. Ionescu)* 71
Pseudohermafroditisme *(B. Ionescu* și *C. Maximilian)* . . . 74
Pseudohermafroditismele masculine comune 76
Disgenezia monoorhitică 77
Hermafroditismul orhitic 81
Hermafroditismul adevărat 87
Sindromul Klinefelter *(C. Maximilian* și *B. Ionescu)* 90
Sindromul 46, XY/47, XXY 105
Sindromul 48, XXXY 105
Sindromul 49, XXXXY 106
Sindromul 48, XXYY 108
Sindromul 46, XX 110
Sindromul YY *(C. Maximilian)* 112
Sindromul 48, XYYY 118

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul Turner *(C. Maximilian)* 118
Sindromul 45, X 121
Sindromul 45, X/46, XX 127
Sindromul 45, X/47, XXX 128
Sindromul 45, X/46, XX/47, XXX 129
Sindromul 46, X, i(X) 129
Sindromul 46, X, r(X) 130
Sindromul Turner masculin 132
Sindromul triplo-X 133
Sindromul de tetra- şi pentazomie X 137
Disgenezia gonadală pură *(B. Ionescu)* 138

SINDROAMELE A *(C. Maximilian)* 140

Sindromul de trizomie parţială a braţelor lungi ale cromozomului 1 (1q+) 140
Sindromul de monozomie parţială a braţelor lungi ale cromozomului 1 (1q−) 140
Sindromul de trizomie parţială a braţelor scurte ale cromozomului 2 (2p+) 140
Sindromul de trizomie parţială a braţelor lungi ale cromozomului 2 (2q+) 141
Sindroamele de trizomie 3 142

SINDROAMELE B *(C. Maximilian)* 143

Sindromul de deleţiune a braţelor scurte ale cromozomului 4 (4p−) 143
Sindromul de trizomie parţială a braţelor scurte ale cromozomului 4 (4p+) 146
Sindromul de deleţiune a braţelor lungi ale cromozomului 4 (4q−) 146
Sindromul de trizomie parţială a braţelor lungi ale cromozomului 4 (4q+) 146
Sindromul de deleţiune a braţelor scurte ale cromozomului 5 (5p−) 147
Sindromul de trizomie parţială a braţelor scurte ale cromozomului 5 (5p+) 152
Sindromul de trizomie parţială a braţelor lungi ale cromozomului 5 (5q+) 152

SINDROAMELE C *(C. Maximilian)* 154

Sindromul de trizomie parţială a braţelor scurte ale cromozomului 6 (6p+) 154
Sindromul r (6) 154
Sindromul de trizomie parţială a braţelor lungi ale cromozomului 7 (7q+) 154
Sindromul 7q31 — 7qter 155
Sindromul 7q21(7q22)—7q31 155
Sindromul „ochi de pisică" 155
Sindromul de trizomie 8 156

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul de deleţiune parţială a braţelor scurte ale cromozomului 8 (8p—) 157
Sindromul de trizomie parţială a braţelor lungi ale cromozomului 8 (8q+) 157
Sindromul de trizomie 9 158
Sindromul de deleţiune a braţelor scurte ale cromozomului 9 (9p—) 158
Sindromul de trizomie parţială a braţelor scurte ale cromozomului 9 (9p+) 159
Sindromul de trizomie parţială a braţelor lungi ale cromozomului 9 (9q+) 161
Sindromul de deleţiune a braţelor scurte ale cromozomului 10 (10p—) 161
Sindromul de trizomie parţială a braţelor scurte ale cromozomului 10 (10p+) 162
Sindromul de trizomie parţială a braţelor lungi ale cromozomului 10 (10q+) 162
Sindromul de monozomie parţială a braţelor lungi ale cromozomului 11 (11q—) 164
Sindromul de trizomie parţială a braţelor lungi ale cromozomului 11 (11q+) 164
Sindromul de deleţiune parţială a braţelor scurte ale cromozomului 12 (12p—) 165
Sindromul de trizomie parţială a braţelor scurte ale cromozomului 12 (12p+) 166

SINDROAMELE D *(C. Maximilian)* 167

Sindromul de trizomie 13 167
Sindromul de trizomie parţială 13 (13q+) 173
Sindromul 13q— şi r(13) 173
Sindromul de trizomie 14 176
Sindromul de trizomie parţială 14 (14q+) 176
Sindromul 14q— şi r(14) 176
Sindromul de trizomie 15 177
Sindromul de trizomie parţială 15 177
Sindromul 15q— şi r(15) 177

SINDROAMELE E *(C. Maximilian)* 178

Sindromul de trizomie 18 178
Sindromul de deleţiune a braţelor scurte ale cromozomului 18 (18p—) 184
Sindromul de deleţiune a braţelor lungi ale cromozomului 18 (18q—) 186
Sindromul r(18) 190

SINDROAMELE F *(C. Maximilian)* 193

Sindromul de trizomie parţială 19 (19q+) 193
Sindromul de trizomie parţială 20 (20p+) 193

Scanned with OKEN Scanner

SINDROAMELE G *(C. Maximilian)* 194
Sindromul de trizomie 21 194
Sindromul r(21) 208
Sindromul de monozomie proximală 21 209
Sindromul de trizomie 22 210
Sindromul r(22) 213

CITOGENETICA AVORTURILOR SPONTANE *(C. Maximilian)* 215

CITOGENETICA TUMORILOR MALIGNE *(C. Maximilian)* . . 224

METODE DE CERCETARE ÎN CITOGENETICĂ *(C. Maximilian* și *Doina Ioan)* 232

BIBLIOGRAFIE 245

Scanned with OKEN Scanner

Contents

Preface (Acad. *Şt.-M. Milcu*) 17

GENERALITIES *(C. Maximilian)* 19
The chromosomes. Structure and function 19
Cell division 23
The classification of the human chromosomes 26
Chromosome mapping 34
The chromosome aberrations 36
Numerical aberrations 36
Structural aberrations 38
The nomenclature of the chromosome abnormalities 41
General frequency of the chromosome abnormalities 46
Meiotic consequences of the chromosome rearrangements . . . 47
Clinical indications 51
Methods of investigations 55

SEX-CHROMOSOMES AND SEX-CROMOSOMES PATHOLOGY 59
Sex-chromosomes and sexual differentiation *(C. Maximilian and B. Ionescu)* 59
Sex-chromatin *(C. Maximilian)* 65
The F body *(C. Maximilian)* 69
Hermaphroditisms *(B. Ionescu)* 71
Pseudohermaphroditisms *(B. Ionescu* and *C. Maximilian)* . 74
Common male pseudohermaphroditisms 76
Monoorchitic dysgenesia 77
Orchitic hermaphroditisms 81
True hermaphroditism 87
Klinefelter's syndrome *(C. Maximilian* and *B. Ionescu)* . . . 90
The 46, XY/47, XXY syndrome 105
The 48, XXXY syndrome 105
The 49, XXXXY syndrome 106
The 48, XXYY syndrome 108
The 46, XX syndrome 110
The YY syndrome *(C. Maximilian)* 112
The 48, XYYY syndrome 118

Scanned with OKEN Scanner

Turner's syndrome *(C. Maximilian)* 118
The 45, X syndrome 121
The 45, X/46, XX syndrome 127
The 45, X/47, XXX syndrome 128
The 45, X/46, XX/47, XXX syndrome 129
The 46, X, i(X) syndrome 129
The 46, X, r(X) syndrome 130
Male Turner's syndrome 132
The triplo-X syndrome 133
The tetra- and penta-X syndrome 137
Pure gonadal dysgenesia *(B. Ionescu)* 138

THE A GROUP CHROMOSOMES SYNDROMES *(C. Maximilian)* 140

Partial trisomy for the long arms of the chromosome 1 syndrome (1q+) 140
Partial monosomy for the long arms of the chromosome 1 syndrome (1q−) 140
Partial trisomy for the short arms of the chromosome 2 syndrome (2p+) 140
Partial trisomy for the long arms of the chromosome 2 syndrome (2q+) 141
3 trisomy syndromes 142

THE B GROUP CHROMOSOMES SYNDROMES *(C. Maximilian)* 143

Deletion of the short arms of the chromosome 4 syndrome (4p−) 143
Partial trisomy for the short arms of the chromosome 4 syndrome (4p+) 146
Deletion of the long arms of the chromosome 4 syndrome (4q−) 146
Partial trisomy for the long arms of the chromosome 4 syndrome (4q+) 146
Deletion for the short arms of the chromosome 5 syndrome (5p−) 147
Partial trisomy for the short arms of the chromosome 5 syndrome (5p+) 152
Partial trisomy for the long arms of the chromosome 5 syndrome (5q+) 152

THE C GROUP CHROMOSOMES SYNDROMES *(C. Maximilian)* 154

Partial trisomy for the short arms of the chromosome 6 syndrome (6p+) 154
The r(6) syndrome 154
Partial trisomy for the long arms of the chromosome 7 syndrome (7q+) 154
7q 31 −7q ter. syndrome 155
7q 21 (7q22) − 7q 31 sindrome 155
Cat-eye syndrome 155
8 trisomy syndrome 156

Scanned with OKEN Scanner

Partial deletion for the short arms of the chromosome 8 syndrome (8p−) 157
Partial trisomy for the long arms of the chromosome 8 syndrome (8q+) 157
9 trisomy syndrome 158
Deletion for the short arms of the chromosome 9 syndrome (9p−) 158
Partial trisomy for the short arms of the chromosome 9 syndrome (9p+) 159
Partial trisomy for the long arms of the chromosomes 9 syndrome (9q+) 161
Deletion for the short arms of the chromosome 10 syndrome (10p−) 161
Partial trisomy for the short arms of the chromosome 10 syndrome (10p+) 162
Partial trisomy for the long arms of the chromosome 10 syndrome (10q+) 162
Partial monosomy for the long arms of the chromosome 11 syndrome (11q−) 164
Partial trisomy for the long arms of the chromosome 11 syndrome (11q+) 164
Partial deletion for the short arms of the chromosome 12 syndrome (12p−) 165
Partial trisomy for the short arms of the chromosome 12 syndrome (12p+) 166

THE D GROUP CHROMOSOMES SYNDROMES *(C. Maximilian)* 167

The 13 trisomy syndrome 167
Partial trisomy 13 syndrome (13q+) 173
The 13q− and the r(13) syndromes 173
The 14 trisomy syndrome 176
Partial trisomy 14 syndrome (14q+) 176
The 14q− and the r(14) syndrome 176
The 15 trisomy syndrome 177
Partial trisomy 15 syndrome 177
The 15q− and the r(15) syndrome 177

THE E GROUP CHROMOSOMES SYNDROMES *(C. Maximilian)* 178

The 18 trisomy syndrome 178
Deletion for the short arms of the chromosome 18 syndrome (18p−) 184
Deletion for the long arms of the chromosome 18 syndrome (18q−) 186
The r(18) syndrome 190

THE F GROUP CHROMOSOMES SYNDROMES *(C. Maximilian)* 193

Partial trisomy 19 syndrome (19q+) 193
Partial trisomy 20 syndrome (20p+) 193

Scanned with OKEN Scanner

THE G GROUP CHROMOSOMES SYNDROMES *(C. Maximilian)* 194

The 21 trisomy syndrome 194
The r(21) syndrome 208
Proximal monosomy 21 syndrome 209
The 22 trisomy syndrome 210
The r(22) syndrome 213

THE CYTOGENETICS OF SPONTANEOUS ABORTIONS *(C. Maximilian)* 215

THE CYTOGENETICS OF THE TUMORS *(C. Maximilian)* . . 224

INVESTIGATION METHODS IN CYTOGENETICS *(C. Maximilian* and *Doina Ioan)* 232

REFERENCES 245

Scanned with OKEN Scanner

Содержание

ПРЕДИСЛОВИЕ (акад. *Шт.- М. Милку)* 17

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ *(К. Максимилиан)* 19

Хромозомы — структура и функция 19
Клеточное деление 23
Классификация хромозомов человека 26
Хромозомные карты 34
Хромозомные аномалии 36
Численные аномалии 36
Структурные аномалии 38
Номенклатура хромозомных аномалий 41
Общая частота хромозомных аномалий 46
Меиотические последствия хромозомных переустройств . 47
Клинические указания 51
Методы исследования 55

ПОЛОВЫЕ ХРОМОЗОМЫ И ГОНОЗОМИАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ 59

Половые хромозомы и половое различие *(К. Максимилиан и Б. Ионеску)* 59
Половой хроматин *(К. Максимилиан)* 65
Тельце F *(К. Максимилиан)* 69
Гермафродитизмы *(Б. Ионеску)* 71
Ложные гермафродитизмы *(Б. Ионеску и К. Максимилиан)* 74
Общие мужские ложные гермафродитизмы 76
Моноорхитический дизгенезис 77
Орхитический гермафродитизм 81
Подлинный гермафродитизм 87
Синдром Klinefelter *(К. Максимилиан и Б. Ионеску)* . . 90
Синдром 46, XY/47, XXY 105
Синдром 48, XXXY 105
Синдром 49, XXXXY 106
Синдром 48, XXYY 108
Синдром 46, XX 110
Синдром YY *(К. Максимилиан)* 112
Синдром 48, XYYY 118

Scanned with OKEN Scanner

Синдром Turner *(К. Максимилиан)* 118
Синдром 45, X 121
Синдром 45, X/46, XX 127
Синдром 45, X/47, XXX 128
Синдром 45, X/46, XX/47, XXX 129
Синдром 46, X, i (X) 129
Синдром 46, X, r (X) 130
Мужской синдром Turner 132
Синдром triplo-X 133
Тетравый синдром и пентазомия X 137
Чистая гонадальная дисгенезия *(Б. Ионеску)* 138

СИНДРОМЫ А *(К. Максимилиан)* 140

Синдром частичной тризомии длинных ответвлений хромозома 1 (1q+) 140
Синдром частичной монозомии длинных ответвлений хромозома 1 (1q—) 140
Синдром частичной тризомии коротких ответвлений хромозома 2 (2p+) 140
Синдром частичной тризомии длинных ответвлений хромозома 2(2q+) 141
Синдромы тризомии 3 142

СИНДРОМЫ В *(К. Максимилиан)* 143

Синдром отрыва коротких ответвлений хромозома 4(4p—) 143
Синдром частичной тризомии коротких ответвлений хромозома 4 (4p+) 146
Синдром отрыва длинных ответвлений хромозома 4(4q—) 146
Синдром частичной тризомии длинных ответвлений хромозома 4 (4q+) 146
Синдром отрыва коротких ответвлений хромозомов 5(5p—) 147
Синдром частичной тризомии коротких ответвлений хромозома 5 (5p+) 152
Синдром частичной тризомии длинных ответвлений хромозома 5 (5q+) 152

СИНДРОМЫ С *(К. Максимилиан)* 154

Синдром частичной тризомии коротких ответвлений хромозома 6 (6p+) 154
Синдром r (6) 154
Синдром частичной тризомии длинных ответвлений хромозома 7 (7q+) 154
Синдром 7q31 — 7qter. 155
Синдром 7q 21(7q22) — 7q31 155
Синдром «кошачьий глаз» 155
Синдром тризомии 8 156
Синдром частичного отрыва коротких ответвлений хромозома 8 (8p—) 157

Scanned with OKEN Scanner

Синдром частичной тризомии длинных ответвлений хромозома 8 (8q+) 157
Синдром тризомии 9 158
Синдром отрыва коротких ответвлений хромозома 9 (9p—) 158
Синдром частичной тризомии коротких ответвлений хромозома 9 (9p+) 159
Синдром частичной тризомии длинных ответвлений хромозома 9 (9q+). 161
Синдром отрыва коротких ответвлений хромозома 10 (10p—) 161
Синдром частичной тризомии коротких ответвлений хромозома 10(10p+) 162
Синдром частичной тризомии длинных ответвлений хромозома 10 (10q+) 162
Синдром частичной моносомии длинных ответвлений хромозома 11 (11q—). 164
Синдром частичной тризомии длинных ответвлений хромозома 11 (11q+). 164
Синдром частичного отрыва коротких ответвлений хромозома 12 (12p—) 165
Синдром частичной тризомии коротких ответвлений хромозома 12 (12p+) 166

СИНДРОМЫ D *(К. Максимилиан)* 167

Синдром тризомии 13 167
Синдром частичной тризомии 13 (13q+) 173
Синдром 13q— и r (13) 173
Синдром тризомии 14 176
Синдром частичной тризомии 14 (14q+) 176
Синдром 14q— и r (14). 176
Синдром тризомии 15 177
Синдром частичной тризомии 15 177
Синдром 15q— и r (15) 177

СИНДРОМЫ E *(К. Максимилиан)* 178

Синдром тризомии 18 178
Синдром отрыва коротких ответвлений хромозома 18(18p—) 184
Синдром отрыва длинных ответвлений хромозома 18(18q—) 186
Синдром r(18) 190

СИНДРОМЫ F *(К. Максимилиан)* 193

Синдром частичной тризомии 19 (19q+) 193
Синдром частичной тризомии 20 (20p+) 193

СИНДРОМЫ G *(К. Максимилиан)* 194

Синдром тризомии 21 194
Синдром r (21) 208
Синдром проксимальной моносомии 21 209

Scanned with OKEN Scanner

Синдром тризомии 22 210
Синдром r (22) 213

ЦИТОГЕНЕТИКА СПОНТАННЫХ АБОРТОВ (*К. Максимилиан*) 215

ЦИТОГЕНЕТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ (*К. Максимилиан*) 224

МЕТОДЫ ИСЛЕДОВАНИЯ В ЦИТОГЕНЕТИКЕ (*К. Максимилиан и Дойна Иоан*) 232

ЛИТЕРАТУРА 245

Scanned with OKEN Scanner

Prefață

Din anul 1842, cînd Nageli a descoperit cromozomii, pînă în 1923, cînd Painter a afirmat că omul are 48 de cromozomi, puțini au bănuit că modificările cromozomiale ar putea juca un rol important în patologia umană.

La începutul acestui secol, Boveri presupunea că tumorile maligne ar fi determinate de un dezechilibru cromozomial. El observase în celulele maligne numeroase mitoze multiple, dar prudent a conchis că ele sînt doar o consecință și nu cauza primară a malignizării.

În 1932, Waardenberg a sugerat o ipoteză îndrăzneață și anume aceea că sindromul Down ar fi rezultatul unei anomalii cromozomiale, fie al unui exces de cromozomi, fie al unei deficiențe, fie al unei translocații. Ipoteza lui n-a găsit însă nici un ecou în lumea medicală.

În 1956, independent și practic simultan, două echipe, Tjio și Levan și Ford și Hamerton, au demonstrat că omul are doar 46 de cromozomi. Concluzia lor n-ar fi fost posibilă dacă între timp nu s-ar fi descoperit acțiunea colchicinei, alcaloid care blochează diviziunea celulară în metafază și contractează cromozomii, și a soluțiilor hipotonice. De aici pînă la descoperirea anomaliilor cromozomiale nu a mai fost decît un pas, făcut de către Lejeune, Turpin și Gautier în 1959. Atunci ei au anunțat că sindromul Down este expresia unei aberații cromozomiale. Descoperirea lor a marcat actul de constituire al citogeneticii medicale, una dintre cele mai fecunde științe ale acestui secol.

Citogenetica a adus explicația unor boli genetice cunoscute de multă vreme în patografie sub denumiri improprii și a permis individualizarea unor noi entități genetice. În același timp s-a impus o nouă concluzie și anume aceea că același sindrom poate fi condiționat de numeroase anomalii cromozomiale. Exemplul cel mai concludent este sindromul Turner.

În numai cîțiva ani citogenetica a dat, cu posibilitățile tehnice „clasice", tot ce putea da. Se bănuia însă că unele sindroame malformative ar fi rezultatul unor anomalii structurale fine, detectabile cu metode pe care citogenetica nu le avea încă. Ele au fost descoperite în 1970—1971. Studiul structurii fine a cromozomilor, a benzilor, a deschis un capitol nou în citogenetică. Datorită lor lista sindroamelor cromozomiale a crescut considerabil.

Paralel, aria de investigație a citogeneticii s-a extins. Numeroase cercetări au demonstrat că avorturile spontane sînt frecvent expresia unei banale anomalii cromozomiale și că uneori părinții cu avorturi spontane multiple sînt purtătorii unei modificări cromozomiale. Tot citogenetica a subliniat faptul că sterilitatea poate avea aceeași origine.

Scanned with OKEN Scanner

Drumul de la anomalia cromozomială la aspectele clinice rămîne încă necunoscut. Se pot emite diverse ipoteze dar nici una nu răspunde satisfăcător întrebărilor. De-abia după ce se va stabili numărul de gene al genomului uman, după ce vor fi localizate pe cromozomi, după ce vom ști ce funcții au și cînd intervin în dezvoltare vom avea o imagine de ansamblu asupra patologiei umane cromozomiale.

Oricum, medicina datorează enorm citogeneticii. Volumul de față este o dovadă.

Mulțumim tuturor celor care au ajutat la realizarea acestui volum: dr. Colette Laurent, dr. J. de Grouchy, dr. J. Nielsen pentru amabilitatea de a fi trimis ilustrații și material informativ, dr. D. Duca-Marinescu, dr. D. Ioanițiu, dr. I. Florea, dr. V. Ionescu, dr. M. Popa, dr. Anca Cioltei, dr. T. Pop, dr. M. Garoiu, dr. N. Toncescu, prof. P. Meilă și colegilor săi, dr. M. Bene, pentru spiritul lor de colaborare și entuziasmul lor științific.

Martie 1978

Acad. Șt.-M. Milcu

Scanned with OKEN Scanner

Generalităţi

Cromozomii. Structură şi funcţie

Cromozomii sînt, conform unei definiţii clasice, purtătorii material ai eredităţii, iar într-o accepţiune mai nouă sînt „grupări de material genetic observate la scara microscopiei optice în timpul mitozei" (Ayral, 1972).

Cu excepţia gameţilor, toate celulele organismului uman au 23 de perechi de cromozomi (diploide). Gameţii au numai jumătate din numărul diploid specific (haploide). În celulele diploide fiecare autozom este prezent în dublu exemplar, unul de origine maternă şi celălalt de origine paternă (cromozomi omologi). Ca atare ei au o structură genetică similară şi au aceeaşi succesiune a locilor. Dar, pe un locus dat se găsesc gene cu funcţii identice sau similare (spunem similare deoarece pot controla sinteza unor produşi care intervin în aceleaşi procese biochimice, dar care pot avea structuri diferite (izozime). De la această lege fac excepţie numai cromozomii de sex X şi Y.

Un cromozom în metafaza mitotică este constituit din : două cromatide identice — filamente simetrice, longitudinale, unite într-un singur punct numit centromer (kinetochor sau constricţie primară). Centromerul împarte cromozomul în două părţi de aceeaşi lungime sau cu dimensiuni inegale. Prin centromer, cromozomul se fixează în timpul diviziunii celulare de fibrele fusului.

În funcţie de poziţia centromerului, cromozomii pot fi împărţiţi în (fig. 1) :

1) metacentrici (mediocentrici) : centromerul are o poziţie mediană şi astfel cele două braţe sînt mai mult sau mai puţin egale ;

2) submetacentrici (submediocentrici) : centromerul este situat spre una dintre extremităţi, aşa încît cele două braţe au lungimi diferite ;

3) acrocentrici (terminali, telocentrici) : centromerul este terminal.

Pe anumiţi cromozomi există mici formaţiuni legate printr-un filament de extre-

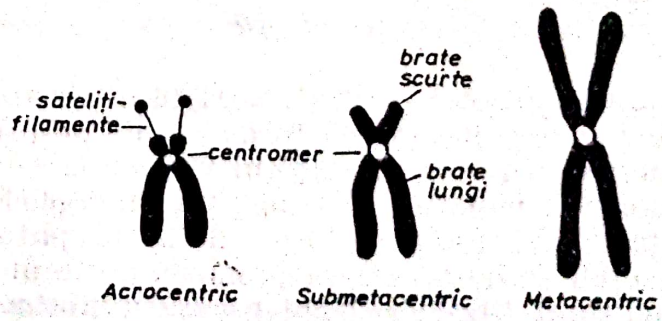


Fig. 1. — Tipuri de cromozomi.

mitatea braţelor mici, numite sateliţi. Pe braţele cîtorva cromozomi se observă mici strangulări simetrice — constricţii secundare. La extremităţile libere ale cromozomilor se găsesc structuri specifice, telomere, care împiedică unirea capetelor cromozomilor intacţi cu alţi cromozomi sau cu fragmente cromozomiale rezultate dintr-o ruptură.

Dimensiunile cromozomilor variază în limite foarte mari: 1,5 μ, cromozomii mici din perechile 21 şi 22, şi 10 μ, cromozomii din perechea 1.

După reacţiile tinctoriale, materialul cromozomial a fost împărţit în eucromatină, care se colorează uniform, şi heterocromatină, care se colorează diferit, mai mult sau mai puţin intens decît eucromatina. Heterocromatina este constitutivă — prezentă îndeosebi în regiunea centromerului, cu excepţia gonozomului Y, în care ocupă braţele lungi, a organizatorului nucleolar şi a telomerelor — şi facultativă, care rezultă din inactivarea unuia dintre cei doi cromozomi de sex X la indivizii cu doi asemenea gonozomi.

Ultrastructura cromozomilor a fost descifrată, parţial cel puţin, graţie microscopiei electronice, apoi tehnicilor de densitometrie aplicată la microscopia electronică, care au permis aprecierea cantitativă a masei de fibre cromatidiene şi lungimea fibrei de ADN. S-a stabilit astfel că o cromatidă este constituită din filamente — fibre cromatidiene — cu o grosime de 230—250 Å şi că aceste fibre au traiecte sinuoase, care formează uneori o masă strînsă, sau sînt dispuse longitudinal. În aceste zone s-au numărat uneori între 12 şi 18 fibre (fig. 2). Aşa cum remarcau Mouri-

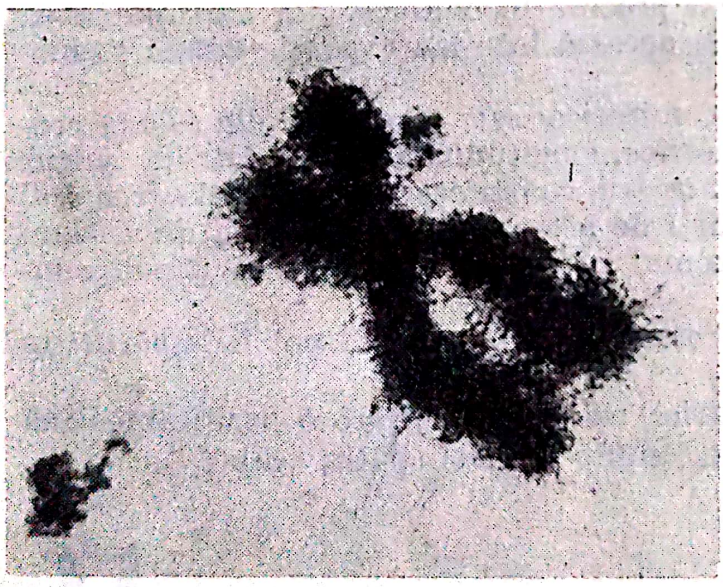


Fig. 2. — Cromozom văzut la microscopul electronic. Se remarcă fibrele intercromatidiene şi buclele telomerice (după Mouriquand şi colab., 1975).

quand şi colab. (1975), această alternanţă de fibre înghesuite şi longitudinale reaminteşte de formaţiunile pe care vechii citologi le numeau cromomere. Aceste formaţiuni vizibile la microscopul optic, îndeosebi în cromozomii meiotici, semănau cu „mărgelele întinse de-a lungul unui fir cu aţă". „Cromomerele" apar de la începutul interfazei şi numărul lor creşte paralel cu desfăşurarea profazei, iar în metafază „aparent" dispar. În acelaşi timp, fibrele se condensează şi grosimea lor creşte de la 100 Å la 230—250 Å.

Scanned with OKEN Scanner

Asupra modului în care se realizează unirea celor două cromatide există două ipoteze:

— o continuitate reală, fibrele trec dintr-o cromatidă în alta, imaginile de microscopie electronică părînd să confirme această presupunere. Acest mod de unire face dificilă însă separarea celor două cromatide în metafază.

— intricarea filamentelor cromatidiene.

Aprecierea că într-o cromatidă există mai multe filamente s-ar putea să fie eronată. Se presupune că o cromatidă ar fi constituită dintr-un singur filament, cu un traseu extrem de complex, în unele regiuni spiralat intens, iar în altele oarecum regulat. Aceasta este ipoteza cea mai plauzibilă. Indiferent de ipoteză, trebuie stabilit dacă fibra cromatidiană este formată sau nu din subunităţi, dacă are o structură polinemică sau mononemică. Părerile sînt încă împărţite. După Mouriquand şi colab. (1975), filamentul ar conţine o singură fibrilă de 25 — 40 Å, formată dintr-o dublă elice de ADN (20 Å). Deoarece filamentul cromatidian are 250 Å se presupune că fibrila se dispune într-un mod caracteristic, dar pînă acum nu există nici un fel de date directe care să explice fenomenul.

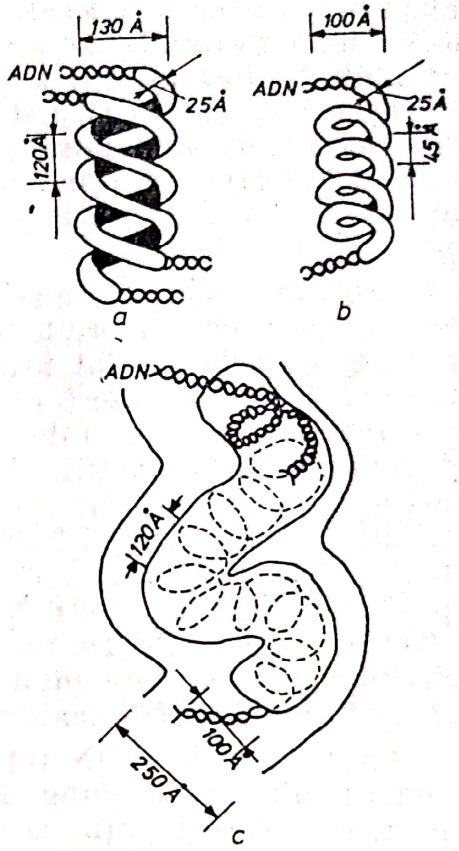


Fig. 3. — Ipoteze asupra organizării fibrei cromatidiene sau cromatiniene. a, după Richards şi Pardon (1970); b, după Bram şi Ris (1971); c, după Lampert (1971), (din Mouriquand şi colab., 1975).

S-au avansat însă mai multe modele bazate pe informaţii fizico-chimice şi ultrastructurale (fig. 3). Astfel, conform ipotezei lui Richards şi Pardon (1970), fibrila nucleo-histonică formează o spirală cu diametrul de 130 Å, cu pasul de 120 Å şi o cavitate centrală de 70 Å. Printr-o nouă spiralizare a fibrilei de 130 Å sau prin adăugarea de proteine nehistone s-ar forma filamentul. În modelul imaginat de Bram şi Ris (1971), fibra ar avea un diametru de 100 Å şi un pas strîns (45 Å). S-a mai presupus că filamentul cromatinian ar fi alcătuit din două fibrile de 100 Å fiecare.

Structura chimică a cromozomilor constă din ADN şi proteine = cromatină.

Proteinele sînt reprezentate de: 1) histone — proteine cu greutate moleculară mică şi cu conţinut mare de lizină şi/sau arginină. La cele mai multe organisme s-au identificat 5 clase de histone: F1—F2a1—F2a2—F2b—F3 E, deosebite prin structură şi funcţie. 2) proteine acide care includ toate proteinele cromatinei cu excepţia histonelor. Grupul este eterogen şi cuprinde proteine regulatorii, proteine structurale şi enzime.

Macromolecula de ADN este constituită din 4 tipuri diferite de nucleotide.

Scanned with OKEN Scanner

În 1953, Wilkins, Watson şi Crick au descoperit că macromolecula de ADN este formată din două lanţuri polinucleotidice cu bazele aşezate faţă în faţă, unite prin legături de hidrogen. Conform unei comparaţii clasice, ansamblul are forma unei scări, ale cărei bare sînt constituite de două schelete de polidezoxiriboză şi ale cărei trepte sînt reprezentate de baze: adenina şi timina sînt legate prin două legături de hidrogen, iar citozina şi guanina prin trei. În acest fel, în faţa unei adenine se va găsi întotdeauna o timină, iar în faţa unei guanine o citozină. Aşa se explică şi echimolarităţile A = T şi C = G. Cele două lanţuri sînt complementare şi antiparalele (într-un lanţ există o legătură C 5′—C 3′, iar în cealaltă o legătură C 3′—C 5′. Scara are forma unei duble spirale. Distanţa între două nucleotide este de 3,4 Å, iar pasul elicei este de 10 ori mai mare. Grosimea macromoleculei este de 20 Å.

Toţi indivizii unei specii au aproximativ aceeaşi cantitate de ADN, dar speciile aceluiaşi ordin pot avea cantităţi extrem de diferite, chiar dacă organismele nu sînt foarte deosebite. De asemenea, modul de organizare al ADN-ului diferă de la o specie la alta. Astfel s-a descoperit că unele secvenţe de nucleotide se repetă de numeroase ori. Acest tip de ADN a fost numit ADN repetitiv. În funcţie de numărul copiilor s-au diferenţiat două forme: ADN-ul înalt repetitiv, format din secvenţe repetate de sute sau mii de ori; ADN-ul moderat repetitiv, în care numărul secvenţelor repetitive este mult mai mic. La *Drosophila*, de pildă, ADN-ul moderat repetitiv este format din 6 000 de nucleotide, iar cel înalt repetitiv din 13 000 de nucleotide. La unele mamifere, ADN-ul moderat repetitiv este constituit din secvenţe mult mai scurte (300 de nucleotide) dispersate în lanţul unic de ADN înalt repetitiv (Hogan, 1975).

Cantitatea de ADN repetitiv constituie la mamifere 30—40% din genom; la alte specii ajunge la 80%. ADN-ul repetitiv este bogat în adenină şi timină, cel puţin la unele specii, deosebindu-se astfel de restul ADN-ului; există şi alte diferenţe: legarea de cationi bivalenţi, separarea filamentelor în CsCl în soluţie alcalină etc.

Replicarea ADN-ului este o condiţie esenţială pentru transmiterea exactă a informaţiei genetice de la o generaţie la alta. Este un proces extrem de complicat, care implică multe enzime şi etape intermediare. Înainte de a se divide, cantitatea de ADN celular se dublează.

Replicarea are trei caractere principale (Ayral, 1972):

1. Este complementară. Dubla elice începe să se desfăşoare, cele două filamente se separă formînd cîte o matriţă pe care se reconstituie, datorită ADN-polimerazei, un nou filament, identic celui de care s-a separat. Bouche şi colab. (1975) sugerau că sinteza filamentului de ADN începe cu o secvenţă de ARN, după care are loc sinteza filamentului de ADN şi înlocuirea ARN-ului cu o extensiune a lanţului de ADN.

2. Este semiconservativă. În cursul diviziunii celulare, fiecare celulă-fiică primeşte un singur filament de ADN.

3. Este autoreglată. În celulă ar exista o genă specifică regulatoare care ar produce o moleculă de iniţiere şi aceasta ar acţiona asupra unei alte gene replicator care ar determina derularea dublei elice de ADN. Acest complex constituie repliconul descris de Monod şi Jacob.

Scanned with OKEN Scanner

Rolul genetic al ADN-ului este sprijinit de numeroase dovezi experimentale :

1. Transformarea — prin transformare se înţelege modificarea caracterelor unui organism în urma recombinării ADN-ului propriu cu un ADN străin. S-a demonstrat, de pildă, că bacteriile patogene ucise prin căldură transmit patogenitatea unor suşe nepatogene. Agentul transformator este ADN-ul care pe o cale oarecare scapă din celulele ucise şi trece prin peretele celular al bacteriilor vii. Pătruns în noua celulă se recombină cu cromozomul celulei-gazdă, iar bacteriile rezultate prin diviziuni ulterioare transmit mai departe caracterul cîştigat. Exemplul cel mai celebru rămîne transformarea pneumococilor avirulenţi în pneumococi virulenţi.

2. Lizogenia prin bacteriofag — ADN-ul bacteriofagilor „temperaţi" pătrunşi într-o bacterie se integrează în genomul gazdei şi se reproduc odată cu el. În anumite circumstanţe, genomul fagic sintetizează noi fagi care distrug celula şi migrează în exterior, în cultură.

3. Transducţia — fagii eliberaţi duc cu ei o parte din genomul bacteriei-gazdă. Infectînd o nouă bacterie, ei transmit caracterele condiţionate de materialul genetic adus.

4. Conjugarea bacteriană — bacteriile „masculine" injectează bacteriilor „feminine" material genetic. Transferul implică contactul dintre cele două organisme şi prezenţa unor formaţiuni pe suprafaţa membranei celulare (pili); celula receptoare cîştigă astfel noi caractere.

5. Himere de ADN — prin metode specifice (inginerie plasmidică) se creează combinaţii noi de ADN aparţinînd unor specii diferite sau unor organisme din aceeaşi specie. Noua moleculă de ADN este funcţională. Inserată într-o bacterie *(E. coli)* ea exprimă informaţia genetică a celor două plasmide parentale.

Diviziunea celulară

Imediat după formare, zigotul începe să se dividă. În cursul acestui proces se reproduc şi se divid exact cromozomii. Ca atare, toate celulele care rezultă dintr-o singură celulă suşă — oul — vor avea aceeaşi structură genetică (fac excepţie numai gameţii).

M i t o z a se desfăşoară în două etape : o etapă biochimică şi o etapă citologică (fig. 4).

Etapa biochimică, care se desfăşoară în interfază şi în care are loc dublarea cantităţii de ADN, a fost împărţită în 3 perioade : 1) presintetică (G_1), în care cantitatea de ADN este nemodificată; 2) sintetică (S) în care are loc efectiv dublarea cantităţii de ADN; 3) postsintetică (G_2), scurtă, după care urmează faza M (etapa citologică). Interfaza este perioada productivă a celulei.

Etapa citologică cuprinde 4 faze. În interfază cromozomii nu se văd. Ei devin vizibili abia în profază, cînd au forma unor filamente alcătuind o reţea. Sînt formaţi din două cromatide paralele, unite prin centromer. Tot în această fază apar şi cei doi centrioli care migrează spre polii celulei, se conturează fusul acromatic, dar la om este greu de observat. Între

profază şi metafază se situează prometafaza, în care membrana nucleară începe să dispară şi devine mai evident fusul acromatic.

În metafază, cromozomii sînt distincţi, se îndreaptă spre centrul nucleului şi formează placa ecuatorială. Prin intermediul centromerului se prind de fus.

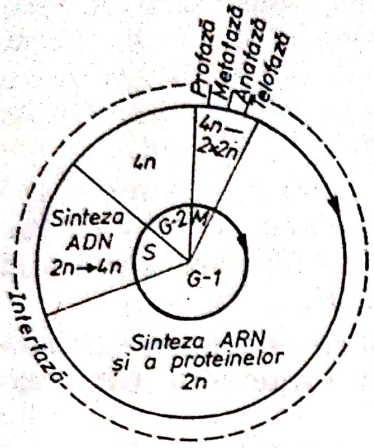


Fig. 4.—Fazele ciclului celular.

În anafază, centromerul se divide şi fiecare cromatidă migrează spre unul dintre poli. La nivelul fostei plăci ecuatoriale începe şi diviziunea citoplasmei.

În telofază, cromozomii ating regiunea polului, se despiralizează şi nu se mai disting; fusul dispare şi se formează membrana nucleară.

Durata mitozei variază de la o specie la alta, între o jumătate de oră şi cîteva ore. Dintre cele 4 faze, prometafaza şi telofaza sînt lungi, metafaza este intermediară, iar anafaza este scurtă.

Viteza diviziunilor celulare este influenţată de substanţe specifice: chalone, inhibitori specifici pentru fiecare ţesut, şi de hormoni.

M e i o z a. Conservarea informaţiei genetice în organismele care se reproduc sexual reclamă intervenţia unui mecanism care reduce la jumătate numărul diploid de cromozomi. Prin meioză, fiecare gamet va avea un singur set de cromozomi (haploid), numărul diploid, caracteristic speciei, refăcîndu-se apoi prin fecundaţie.

Meioza consistă din două diviziuni succesive, în prima se separă cromozomii omologi în aşa fel încît fiecare celulă-fiică are 23 de cromozomi — din fiecare pereche de cromozomi are un exemplar; în cea de-a doua se separă cromatidele-surori.

Prima fază a meiozei este profaza, care la rîndul ei a fost divizată în 5 etape.

1. *Leptoten.* Cromozomii sînt lungi, imposibil de separat cert. De-a lungul fiecărui cromozom se văd o serie de mici formaţiuni numite cromomere. Ca şi în profaza mitotică, cromozomii sînt alcătuiţi din două filamente.

2. *Zigoten.* Cromozomii omologi se apropie şi vin în contact prin unul sau mai multe puncte (sinapsă).

3. *Pachiten.* Împerecherea cromozomilor omologi continuă. Cromozomii strîns asociaţi (bivalenţi) se îngroaşă şi se observă că fiecare este constituit din două cromatide.

4. *Diploten.* Cromatidele sînt nete. Fiecare bivalent este format din 4 cromatide (stadiul de 4 cromatide), care încep să se separe. La nivelul punctelor de contact prin care mai rămîn unite (unul sau mai multe — chiasma; la plural chiasmata) are loc un schimb de material între cromozomii matern şi patern. Numărul lor este variabil, în funcţie, printre altele, de lungimea cromozomului.

5. *Diachineza* nu se poate separa uşor de diploten. În acest stadiu, perechile de cromatide s-au separat total; rămîn unite doar la nivelul centromerului.

Scanned with OKEN Scanner

Metafaza 1 începe odată cu dispariţia membranei nucleare. Se formează fusul, iar cromozomii se mişcă către planul ecuatorial al fusului.

În anafază, cromozomii omologi se separă şi fiecare se îndreaptă către unul dintre polii celulei. Dacă la începutul diviziunii, cromozomii erau materni şi paterni şi a avut loc un schimb de material genetic, la sfîrşitul anafazei sînt un amestec de gene materne şi paterne.

În telofază, după ce au atins polii, cromozomii pot intra într-o nouă diviziune.

A doua diviziune meiotică seamănă cu o diviziune mitotică obişnuită. Are totuşi cîteva particularităţi (Swanson, 1967): participă numai 23 de cromozomi; cromatidele sînt distanţate una de alta; fiecare cromatidă, datorită schimburilor de material care au avut loc în prima diviziune, poate avea o structură genetică cu totul deosebită de cea pe care o avea la începutul meiozei.

Prima diviziune are o importanţă cu totul deosebită, deoarece în această diviziune are loc recombinarea materialului genetic matern şi patern şi apoi separarea cromozomilor omologi, fenomene care stau la baza geneticii mendeleene.

S p e r m a t o g e n e z a este rezultatul unei serii de multiplicări ale celulelor germinale primitive, spermatogoniile. După mai multe diviziuni mitotice, spermatogoniile îşi duplică cantitatea de ADN şi devin spermatocite de ordinul I. Urmează prima diviziune meiotică cu formarea spermatocitului de ordinul II şi apoi a doua diviziune meiotică al cărei rezultat este spermatidul care se transformă în spermatozoid. În acest fel dintr-o spermatogonie rezultă 4 spermatozoizi. Tot procesul durează aproximativ 74 de zile (fig. 5).

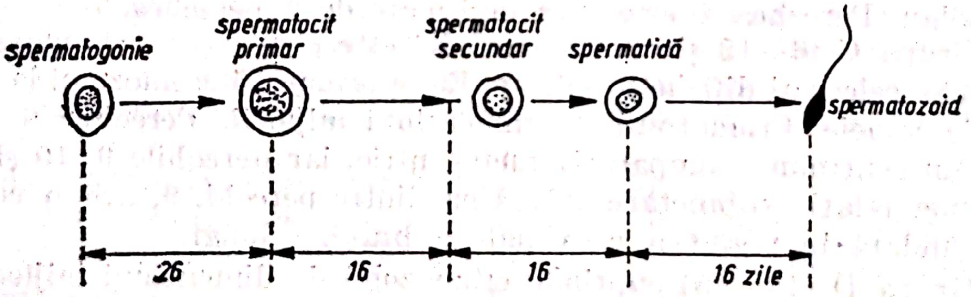


Fig. 5. — Durata spermatogenezei la om (după Thompson şi Thompson, 1967).

O v o g e n e z a este diferită. Ca şi spermatogoniile, ovogoniile se divid de mai multe ori mitotic şi dau naştere ovocitului primar. Prima meioză are o particularitate, începe în cursul vieţii intrauterine, dar se opreşte în prima fază a interfazei şi rămîne ca atare foarte mult timp. Înainte de maturarea oului, diviziunile reîncep, ovocitul de ordinul I dă naştere ovocitului de ordinul II şi unei celule mai mici, corpul polar. Urmează a doua diviziune meiotică din care rezultă două celule cu dimensiuni inegale, un ovul şi un al doilea corp polar. Primul corp polar se poate divide sau nu. Indiferent însă dacă se divid sau nu, corpii polari degenerează. Astfel, un ovocit de ordinul I generează un singur ovul.

Clasificarea cromozomilor umani

După descoperirea cariotipului uman s-au făcut mai multe propuneri de clasificare şi de nomenclatură ale cromozomilor. Dezvoltarea citogeneticii impunea însă un criteriu unic, unanim acceptat. De aceea, în 1960, s-a organizat la Denver, Colorado, prima conferinţă internaţională consacrată nomenclaturii şi clasificării cromozomilor umani. Clasificarea propusă, care a primit numele oraşului Denver, a fost ameliorată în cadrul altor sesiuni citogenetice internaţionale : Londra 1963, Chicago 1966, Paris 1971.

La aceste conferinţe s-a stabilit că cei 46 de cromozomi trebuie seriaţi în funcţie de lungime *, de poziţia centromerului şi de particularităţile morfologice. S-au fixat astfel 7 grupe mari, numite A, B, C, D, E, F, G, în ordinea descrescîndă a lungimii, fiecare grupă avînd un număr de perechi. Cromozomii din prima grupă sînt cei mai mari, iar cei din ultima grupă sînt cei mai mici. Această clasificare are desigur un coeficient de arbitrar deoarece asemănarea morfologică nu implică şi omologia cromozomilor. Dar se poate face totuşi cu un grad acceptabil de siguranţă dacă se iau în considerare toate informaţiile cunoscute şi, evident, dacă preparatele sînt suficient de bune.

Grupa A (1—3) cuprinde primele trei perechi de cromozomi, care se recunosc uşor datorită dimensiunilor şi poziţiei centromerului. Perechile 1 şi 3 au centromer aproximativ median, iar perechea 2 are centromer submedian ; în plus, perechea 1 prezintă şi o constricţie secundară în regiunea proximală a braţelor lungi.

Grupa B (4—5) cuprinde cromozomi mari, cu centromer evident submedian. Perechea 4 este ceva mai mare decît perechea 5.

Grupa C (6—12 şi cromozomul X) este grupa cea mai mare şi cea care pune cele mai dificile probleme. Ea cuprinde 15 cromozomi la bărbat şi 16 la femeie. Cromozomii au dimensiuni mijlocii. Perechile 6, 7, 8 şi 11 au un centromer comparativ metacentric, iar perechile 9, 10 şi 12 au centromer relativ submetacentric. Una dintre perechi, 9, are o constricţie secundară în regiunea proximală a braţelor lungi.

Grupa D (13—15) cuprinde cromozomi de dimensiuni mijlocii, dar ceva mai mici decît cei incluşi în grupa precedentă, cu centromer aproape terminal. Toate perechile au sateliţi pe braţele mici (grupa acrocentricilor mari).

---

* Prin lungime absolută se înţelege raportul dintre lungimea unui cromozom şi lungimea totală a unui set haploid, adică 22 de autozomi plus cromozomul X, exprimată la 1 000. Raportul dintre braţe se exprimă prin lungimea braţelor mari faţă de cea a celor mici.

Indicele centromeric se calculează prin împărţirea lungimii braţelor mici la lungimea totală a cromozomului.

La aceşti indici nu s-au măsurat sateliţii, excludere justificată de faptul că sateliţii prezintă variaţii morfologice destul de importante şi de faptul că deseori nu sînt observaţi dacă preparatele nu sînt foarte bune.

Scanned with OKEN Scanner

Grupa E (16—18) include cromozomi de dimensiuni relativ mici, cu centromer aproximativ median, perechea 16, sau submedian, perechile 17 şi 18. Perechea 16 are o constricţie secundară în regiunea proximală a braţelor lungi.

Grupa F (19—20) cuprinde două perechi de cromozomi mici, cu centromer median. Nu există nici un criteriu morfologic pentru separarea celor două perechi.

Grupa G (21—22) include cromozomi mici, cu centromer terminal. Ambele perechi au sateliţi (grupa acrocentricilor mici).

Cromozomul de sex X este greu sau imposibil de identificat cu certitudine. Se admite că este puţin mai mare decît cromozomii perechii 6 şi are centromerul uşor submetacentric.

Cromozomul de sex Y este relativ uşor de recunoscut dacă preparatele sînt bune. El are aceleaşi dimensiuni sau de obicei este ceva mai mare decît cromozomii din perechile 21 sau 22, dar nu are niciodată sateliţi; braţele lungi sînt paralele, frecvent cu o constricţie secundară şi cu partea distală uşor difuză. Există însă o variabilitate dimensională individuală remarcabilă. El poate fi mai mic decît un autozom G sau mult mai mare, apropiat de dimensiunile cromozomilor din grupa D.

Pe baza criteriilor amintite s-au identificat cert toate cele 7 grupe, recunoscîndu-se cu siguranţă şi cîteva perechi: 1—2—3, 16—17—18 şi Y; imperecherea celorlalţi cromozomi lasă multe îndoieli, chiar dacă se adaugă măsurători ale lungimii şi se calculează indicele centromeric. Un plus de siguranţă l-a adus folosirea timidinei marcate, cu ajutorul căreia pot fi identificate perechile B, D, uneori G, şi cromozomii de sex X suplimentari.

Datorită metodelor de bandare, care pun în evidenţă benzile — particularităţi structurale constante şi caracteristice pentru fiecare cromozom — au fost depăşite toate dificultăţile. La Conferinţa de la Paris banda a fost definită „ca o parte a cromozomului care cu metodele de colorare Q, G, R sau C apare mai întunecată sau mai clară şi care astfel poate fi clar deosebită de segmentele adiacente". Din această definiţie rezultă că toţi cromozomii sînt constituiţi din benzi şi că nu există interbenzi.

Tehnicile utilizate au fost împărţite în două grupe:

1) Tehnici cu fluorescenţă prin care se obţin benzile Q (chinacrină).

2) Tehnici Giemsa modificate prin care se evidenţiază benzile G (Giemsa), C (cromatina constitutivă) şi R (reverse).

1) Fiecare pereche prezintă benzi caracteristice, care ocupă aceeaşi poziţie, au aceeaşi grosime şi aceeaşi intensitate relativă a fluorescenţei. Deoarece tehnica nu permite evidenţierea unor detalii de finete se adaugă microdensitometria directă sau indirectă (studiul microfotografiilor pozitive sau negative). În acest fel se obţine o curbă a distribuţiei fluorescenţei de-a lungul cromozomului.

După Caspersson şi colab. (1969, 1970), benzile Q sînt repartizate astfel (fig. 6):

Cromozomul 1 prezintă pe braţele scurte două benzi luminoase în zona din apropierea centromerului; între centromer şi această zonă apare o mică regiune întunecată. Pe braţele lungi apar o bandă luminoasă în mijloc şi una în partea distală.

Scanned with OKEN Scanner

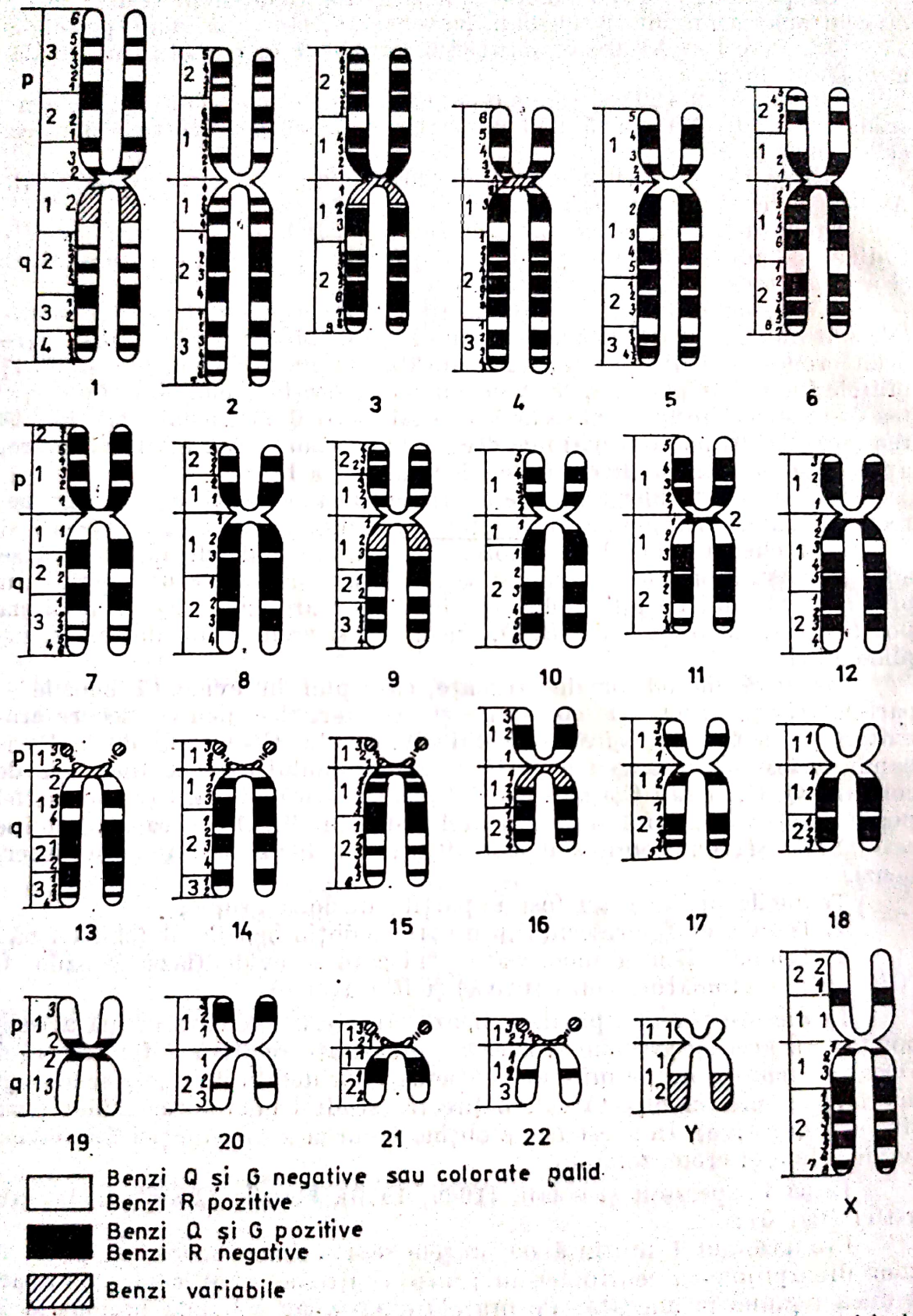


Fig. 6. — Reprezentarea diagramatică a benzilor cromozomiale observate cu metodele de colorare Q, G și R; centromerul este colorat numai cu metoda Q.

Scanned with OKEN Scanner

Cromozomul 2 are pe ambele braţe o fluorescenţă relativ uniformă. În regiunea centrală a braţelor lungi se disting totuşi două benzi.

Cromozomul 3 prezintă pe ambele braţe, de o parte şi de alta a centromerului, o bandă intens fluorescentă, care pare, după toate probabilităţile, un caracter individual, ereditar; uneori numai unul dintre cei doi cromozomi 3 are această bandă. Regiunile distale ale ambelor braţe sînt uşor fluorescente.

Cromozomul 4 prezintă cîteva particularităţi care îl fac uşor de deosebit de cromozomul 5 : braţele lungi au o zonă luminoasă lîngă centromer şi 4 benzi moderat fluorescente. Zona luminoasă din apropierea centromerului nu se întîlneşte niciodată pe cromozomul 5.

Cromozomul 5 se distinge prin prezenţa unei benzi intens fluorescente în mijlocul braţelor lungi şi a unei benzi terminale, mai puţin fluorescente pe aceleaşi braţe.

Cromozomii 6—12. Identificarea corectă a perechilor presupune utilizarea tuturor criteriilor cunoscute pînă acum : lungimea cromozomilor, indicele centromeric, prezenţa constricţiilor secundare relativ frecvente pe braţele lungi ale cromozomului 9 şi mai puţin frecvente pe braţele lungi ale cromozomului 11.

Cromozomul 6 are pe braţele scurte două benzi separate de o zonă întunecată. Braţele lungi sînt omogen fluorescente.

Cromozomul 7 are pe braţele lungi două benzi luminoase şi alte două benzi terminale.

Cromozomul 8 este greu de identificat. Pe imagini foarte bune se observă două benzi luminoase pe braţele lungi. Caspersson recomandă identificarea acestui cromozom pe criterii morfologice şi prin eliminare.

Cromozomul 9 este uşor de identificat dacă prezintă o constricţie lîngă centromer, pe braţele lungi, pe care are şi două benzi luminoase.

Cromozomul 10 se deosebeşte de ceilalţi cromozomi prin prezenţa pe braţele lungi a unei benzi luminoase şi două benzi mai puţin luminoase.

Cromozomul 11 are o bandă intens luminescentă pe braţele lungi în apropierea centromerului. Uneori este separată de centromer de o constricţie secundară.

Cromozomul 12 seamănă mult cu cromozomul precedent. Poate fi deosebit prin indicele centromeric şi prin faptul că porţiunea distală este relativ întunecată.

Cromozomul X este greu de identificat prin fluorescenţă. Pe imagini foarte clare prezintă o mică bandă pe braţele scurte şi o altă bandă largă pe braţele mari. Între ultima bandă şi centromer se găseşte o regiune nefluorescentă. Deseori este greu de separat de cromozomul 10.

Cromozomul 13 se distinge prin prezenţa a două benzi fluorescente pe braţele lungi, separate de centromer printr-o regiune mai puţin fluorescentă. Pe braţele scurte se observă o bandă intens fluorescentă.

Cromozomul 14 prezintă o bandă intens fluorescentă lîngă centromer şi o bandă terminală îngustă.

Cromozomul 15 se deosebeşte de cromozomul precedent printr-o mică bandă fluorescentă pe braţele mici şi prin absenţa bandei terminale de pe braţele lungi.

Cromozomul 16 este uşor de identificat. La lumină fluorescentă se constată existenţa unei benzi intens luminoase în porţiunea distală a braţelor.

Scanned with OKEN Scanner

Cromozomul 17 se distinge prin două benzi pe braţele lungi : una mai îngustă lîngă centromer şi una mai largă, distal.

Cromozomul 18 are, ca şi cromozomul precedent, două benzi de luminozitate egală pe braţele lungi.

Cromozomul 19 are două mici benzi lîngă centromer. În general este slab fluorescent.

Cromozomul 20 se distinge printr-o fluorescenţă intensă a porţiunii distale a braţelor mici.

Cromozomii 21 şi 22. Primul este mult mai fluorescent decît cromozomul 22. Acesta este singurul caracter care îi poate diferenţia.

Cromozomul Y este intens fluorescent, îndeosebi în jumătatea distală a braţelor lungi. Uneori s-au întîlnit şi cromozomi Y nefluorescenţi.

Fluorescenţa unor zone variază de la un individ la altul şi chiar în cadrul aceleiaşi perechi. Variaţiile cele mai importante sînt observate în regiunile centromerice ale perechilor 3 şi 4, D şi G, precum şi în braţele lungi ale cromozomului Y. Acelaşi polimorfism este întîlnit în aceleaşi zone şi pentru benzile obţinute prin tehnicile Giemsa modificate. S-a remarcat că acest polimorfism se transmite mendelean.

2) Tehnicile Giemsa modificate cuprind trei procedee care folosesc colorarea Giemsa.

Benzile G sînt similare celor obţinute prin fluorescenţă. Cromozomii sînt supuşi în prealabil unui tratament cu enzime proteolitice sau agenţi denaturanţi şi apoi coloraţi. Ca şi în cazul precedent, apare o succesiune de benzi colorate şi necolorate, caracteristice pentru fiecare pereche de cromozomi.

Benzile R (Dutrillaux şi Lejeune, 1971). După denaturare la 85—87°C şi colorare cu Giemsa apar benzi cu o distribuţie inversă benzilor G.

Benzile C. După denaturare cu NaOH şi renaturare sau denaturare termică, cromozomii prezintă în regiunea centromerică şi în jurul ei benzi caracteristice. La om se colorează şi constricţiile secundare ale cromozomilor 1, 9 şi 16. Dimensiunile benzilor variază de la un individ la altul. Se presupune că specificitatea centromerică ar fi determinată de prezenţa ADN-ului repetitiv. Prin această metodă se identifică numai cîteva perechi de cromozomi.

Regiunile intens colorate sînt situate în general în zona centromerică (după Conferinţa de la Paris, 1971), (fig. 7) :

1	bandă mare pe braţele lungi ;
2	bandă mică ;
3—8	benzi mijlocii ;
9	bandă mare pe braţele lungi ;
10	bandă mijlocie ;
11	bandă mijlocie dar mai mare decît cea de pe cromozomul 10 şi 12 ;
12	bandă medie ;
13	bandă medie, uneori bipartită ;
14—15	benzi medii ;
16	bandă mare ;
17	bandă medie ;

Scanned with OKEN Scanner

18 bandă medie dar mai mare decît cea de pe cromozomul 17;
19—20 benzi medii;
X bandă medie;
Y bandă mică în jurul centromerului, bandă largă la capătul distal al braţelor mari.

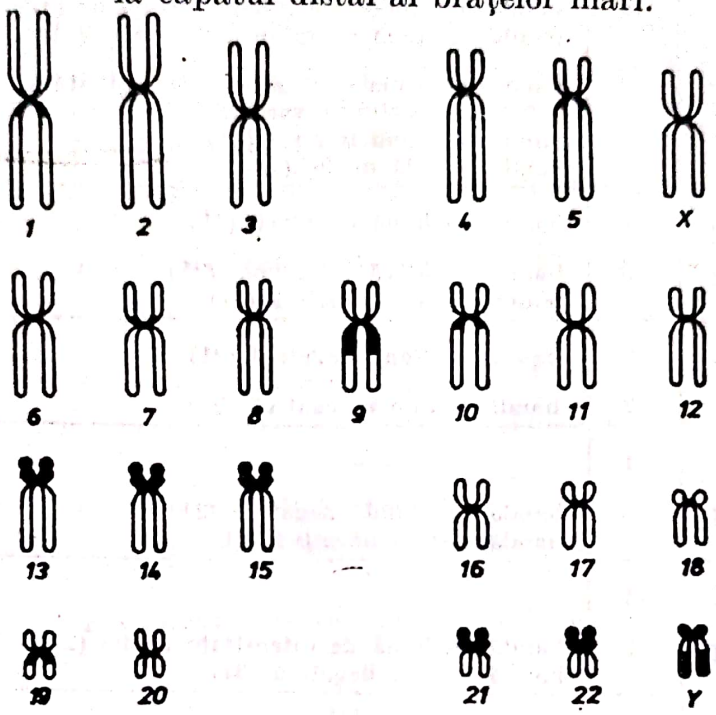


Fig. 7. — Benzile C (d upă Bobrow, 1973).

Frederic şi Disteche (1973) au observat că deşi benzile Q şi G sînt similare, iar cele R au o dispoziţie inversă există şi cîteva diferenţe (tabelul nr. 1).

Tabelul nr. 1

Tabelul comparativ al benzilor

Markeri	Q	G	R	C
Centromer	—	+	—	++
Cromozom Y				
centromer	—	—	—	—
partea distală a braţelor lungi	++	variabil	—	++
Zonele de constricţie secundară				
cromozomii 1—16	—	+	—	++
cromozomii G	—	—	—	++

Bandarea este indispensabilă în toate cazurile în care există o anomalie cromozomială numerică sau structurală. În mod obişnuit se folosesc două metode diferite (tabelul nr. 2).

Tabelul nr. 2

Benzile folosite ca markeri pentru împărțirea cromozomilor în regiuni definite citologic

Cromozom	Braț	Nr. regiunii	Repere (numerele din paranteze sînt ale regiunii și ale benzii)
1	p	3	bandă proximală de intensitate medie (21) bandă mediană de intensitate medie (31)
	q	4	bandă proximală negativă (21) situată distal față de regiunea variabilă bandă mediană intensă (31) bandă distală medie (41)
2	p	2	bandă mediană negativă (21)
	q	3	bandă negativă proximală (21) bandă negativă distală (31)
3	p	2	bandă mediană negativă (21)
	q	2	bandă mediană negativă (21)
4	p	1	—
	q	3	bandă proximală negativă (21) bandă distală negativă (31)
5	p	1	—
	q	3	bandă mediană de intensitate medie (21) bandă distală negativă (31)
6	p	2	bandă mediană negativă (21)
	q	2	bandă mediană negativă (21)
7	p	2	bandă distală medie (21)
	q	3	bandă proximală medie (21) bandă mediană de intensitate medie (31)
8	p	2	bandă mediană negativă (21)
	q	2	bandă mediană de intensitate medie (21)
9	p	2	bandă mediană intensă (21)
	q	3	bandă mediană de intensitate medie (21) bandă distală de intensitate medie (31)
10	p	1	—
	q	2	bandă proximală intensă (21)
11	p	1	—
	q	2	bandă mediană negativă (21)
12	p	1	—
	q	2	bandă mediană de intensitate medie (21)
13	p	1	bandă mediană intensă (21)
	q	3	bandă distală intensă (31)

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 2 continuare

Cromozom	Braţ	Nr. regiunii	Repere (numerele din paranteze sînt ale regiunii şi ale benzii)
14	p	1	—
	q	3	bandă proximală intensă (21) bandă distală medie (31)
15	p	1	—
	q	2	bandă mediană intensă (21)
16	p	1	—
	q	2	bandă mediană de intensitate medie (21)
17	p	1	—
	q	2	bandă proximală negativă (21)
18	p	1	—
	q	2	bandă mediană negativă (21)
21	p	1	—
	q	2	bandă mediană intensă (21)
X	p	2	bandă proximală medie (21)
	q	2	bandă proximală medie (21)

Tehnicile de bandare au impus crearea unor noţiuni noi. La Conferinţa de la Paris s-au definit reperul şi regiunea. Reper regional cromozomial este orice caracter morfologic care permite identificarea unui cromozom. Markerii sînt: centromerul, capetele braţelor cromozomiale, anumite benzi. Regiunea este oricare dintre zonele cromozomiale cuprinse între 2 reperi adiacenţi. Odată stabilite aceste noţiuni, fiecare cromozom este divizat în regiuni, apoi în benzi, numerotarea lor făcîndu-se de la centromer spre extremităţi; fiecare braţ se numerotează separat. Există astfel una sau mai multe benzi pe braţul scurt (p) şi una sau mai multe benzi pe braţul lung (q).

Specificarea oricărei regiuni cromozomiale devine simplă şi logică. Se scrie numărul cromozomului, simbolul braţului, numărul regiunii şi al benzii. Astfel 13q21 înseamnă cromozomul 13, braţele lungi, regiunea 2, banda 1.

Uneori o bandă-reper poate fi subdivizată în două sau trei subbenzi identificabile după intensitatea colorației. Numărătoarea lor se face după

Scanned with OKEN Scanner

acelaşi criteriu cu cel al regiunilor şi al benzilor. De exemplu, dacă banda 2 din regiunea 2 a braţelor lungi ale cromozomului 2 s-a subdivizat în trei părţi, se notează astfel: 2q22.1—2q22.2—2q22.3 (cromozomul 2, braţele lungi, regiunea 2, banda 2, subbanda 1). Dacă o subbandă se subdivide, se adaugă după ultima cifră şi numărul noii subbenzi: 2q22.21—2q22.22.

Hărţile cromozomiale

Pentru elaborarea unei hărţi cromozomiale se folosesc trei metode.

1) *Metode citogenetice.* Se studiază caractere condiţionate monogenic la bolnavi cu deleţiuni, translocaţii sau trizomii (cele mai importante sînt deleţiunile). În ipoteza în care purtătorul este heterozigot pentru o genă, iar părinţii homozigoţi, AA şi BB de pildă, şi s-a pierdut fragmentul pe care sînt locii daţi, el va avea o singură genă, fie A, fie B. Cu ajutorul acestei metode s-au localizat cîteva gene şi, ceea ce este la fel de important, s-au exclus anumite localizări.

2) *Hibridizarea celulară* a adus cele mai numeroase date pentru stabilirea hărţii cromozomiale umane. S-a plecat de la ideea emisă de Pontecorvo, în 1954, conform căreia ar fi posibilă fuzionarea celulelor somatice. Dacă se cultivă celule de la animale care aparţin aceleiaşi specii sau unor specii diferite rezultă hibrizi intra- sau interspecifici, care au o proprietate neobişnuită: elimină cromozomi în timpul diviziunii celulare. Eliminarea are un caracter preferenţial. Hibrizii om-şoarece elimină preferenţial cromozomii umani, iar hibrizii şobolan-om pe cei de şobolan. În acest fel se obţin clone. Se stabilesc apoi traseele electroforetice ale unui număr cît mai mare de enzime. În momentul în care unul dintre cromozomi este eliminat, dispare şi amprenta electroforetică a uneia dintre enzimele parentale, stabilindu-se astfel poziţia genei care controlează enzima implicată. Foarte concludentă este cercetarea efectuată de Weiss şi Green (1967). Ei au cultivat celule de la un şoarece deficient pentru timidin-kinază şi celule umane normale. Celulele hibridizate au început să elimine treptat cromozomii umani. Ultimul cromozom păstrat a fost 17. În tot acest timp enzima a fost prezentă în cultură. De aici s-a conchis că gena specifică este localizată pe cromozomul 17. Dacă ar fi fost şi el eliminat enzima ar fi dispărut.

3) *Hibridizarea in situ a acizilor nucleici* constă în stabilirea locului pe un cromozom în care se fixează un anumit tip de ARN-m marcat cu izotopi. Price şi colab. (1972) au folosit ARN-m specific sintezei hemoglobinelior. Ei au denaturat ADN-ul şi l-au hibridizat cu ARN-m caracteristic. Urmărind prin autoradiografie cromozomii marcaţi au stabilit că sinteza hemoglobinei este condiţionată de un locus situat pe cromozomul 2 şi de un locus situat pe cromozomul B.

Scanned with OKEN Scanner

Cu ajutorul acestor metode au fost localizate cel puţin 100 de gene şi numărul lor creşte permanent. Menţionăm o parte dintre ele :

Loci	Cromozom
Fy — factorul sanguin Duffy	1
Cataracta zonulară (Cae)	1
Amilaza 2 ; Amilaza 1	1
Rh ; Fosfoglucomutaza	1
6-fosfat-gluconat-dehidrogenaza	1
Peptidaza C	1
Factorul sanguin N ; sclerotiloza	2q sau 4q
Hb α	2
Hb β, γ, δ	B
Malat-oxidoreductaza	6
Factorul XII (Hageman)	7q
Grupele sanguine ABO	9
Glutamic-oxalacetat-transaminaza	10
Lactat-dehidrogenaza A	11
Antigenul letal (A1)	11
Glutamic-piruvic-transaminaza A	11
Lactat-dehidrogenaza B	12
Glutamic-piruvic-transaminaza B	12
Factorul sanguin Lutheran Se (secretor)	13
Hb Gower 2 (fetală)	13
Peptidaza B	13
Nucleozid-fosforilaza	14
Hexozoaminidaza A şi C	15
Haptoglobin-A	16
Timidin-kinaza	17
Imunoglobulina A ; Peptidaza A	18
Glucozofosfat-izomeraza	19
Adenozin-dezaminaza	20
Superoxid-dismutaza	21

Pe cromozomul X s-au identificat cel puţin 10 gene, printre care genele pentru hemofilie şi daltonism, fosfoglicerat-kinază, alfa-galactozidază, hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferază şi altele. Trebuie remarcat că s-au descris nenumărate boli legate de mutaţii situate pe cromozomul X, dar fiind de obicei foarte rare localizarea unora dintre ele este incertă.

Datorită aceloraşi metode s-au completat şi s-au precizat cîteva grupe genice în linkage. Primele studii au fost făcute prin investigaţii clasice, în care s-a urmărit modul în care două gene se transmit în cursul generaţiilor. Dacă frecvenţa de recombinare este sub 0,5 genele sînt în linkage. Pe cromozomul 1 s-au descris două asemenea grupe : în prima grupă intră PepC, Rh, El_1, PGM_1, AK_2, 6PGD, iar în cealaltă Fy, Cae, Amy 1, Amy 2. Pe cromozomul 13, pe braţele lungi se găsesc locii Lu, Se, miotonie. Pe cromozomul B s-au descris două grupe de gene în linkage, prima, constituită din genele pentru lanţurile β, γ, δ ale hemoglobinei, pe braţele scurte, şi a doua, formată din grupele sanguine MN şi sclero-

tiloză, pe braţele lungi. Pe cromozomul X sînt cunoscute două grupe, una care include locii Xg^a, ihtioză, albinism ocular, angiocheratoză şi alta locii protan, deutan, hemofilia A, 6GPD, Xm (Grouchy, 1974).

Anomalii cromozomiale

Fiecare cromozom poartă un număr specific de gene, cu funcţii bine stabilite. Este uşor de înţeles că orice anomalie, numerică sau structurală, creează un dezechilibru cu consecinţe mai mult sau mai puţin grave şi inevitabile.

Se disting două feluri de anomalii cromozomiale : numerice (se referă la numărul de cromozomi) şi structurale (se referă la ordinea şi numărul genelor).

Anomalii numerice

Un individ normal are 46 de cromozomi. Gameţii cu un singur set cromozomial sînt haploizi, iar celulele somatice cu două seturi haploide sînt diploide. Celulele umane cu mai multe seturi cromozomiale — poliploide — sînt extrem de rare şi se întîlnesc printre embrionii avortaţi spontan sau eventual printre nou-născuţii cu malformaţii grave.

Celulele cu 3 seturi (69 cromozomi) se numesc triploide, iar cele cu 4 seturi (92 cromozomi) se numesc tetraploide. Multiplicarea pară a numărului de seturi se numeşte ortoploidie, iar cea impară anortoploidie.

Numărul de cromozomi al celulei poate corespunde sau nu unui multiplu exact al numărului de bază (haploid). În primul caz celula este euploidă, în cel de-al doilea aneuploidă. Condiţiile se numesc euploidie şi respectiv aneuploidie. Cu alte cuvinte, orice celulă cu 46 sau 92 de cromozomi este euploidă, iar orice celulă cu cromozomi în plus sau în minus este aneuploidă : 2 n + 1 sau 2 n — 1. Uneori aceste anomalii se numesc hiperdiploidie şi hipodiploidie (celulele sînt hiperdiploide şi hipodiploide). Swanson şi colab. (1967) nu recomandă însă folosirea acestor termeni deoarece ei se pot folosi şi pentru celulele diploide cu duplicaţii şi respectiv deficienţe. Deseori o celulă are unul sau mai mulţi cromozomi în plus : trizomică — un cromozom în 3 exemplare ; tetrazomică — un cromozom în 4 exemplare ; pentazomică — un cromozom în 5 exemplare. Bineînţeles pot exista trizomii simple, duble sau triple — cromozomii suplimentari aparţin unor perechi deosebite.

Absenţa unui cromozom se numeşte monozomie. Lipsa ambilor omologi, necunoscută în citogenetica umană, a fost numită nulizomie.

Originea aberaţiilor numerice este bine cunoscută. Cauza cea mai frecventă este non-disjuncţia (nesepararea cromozomilor omologi în timpul diviziunii celulare). Ca atare, celulele-fiice vor avea un echipament cromozomial inegal ; una dintre ele va avea un cromozom în plus şi cealaltă un cromozom în minus. Non-disjuncţia poate avea loc în meioză sau

Scanned with OKEN Scanner

imediat după fecundare. În primul caz se vor forma gameţi cu 24 sau 22 de cromozomi, iar după fecundare zigoţi trizomici sau monozomici.

În meioză, non-disjuncţia poate avea loc în prima sau în a doua diviziune, sau excepţional, în ambele (fig. 8). Structura gametului va fi

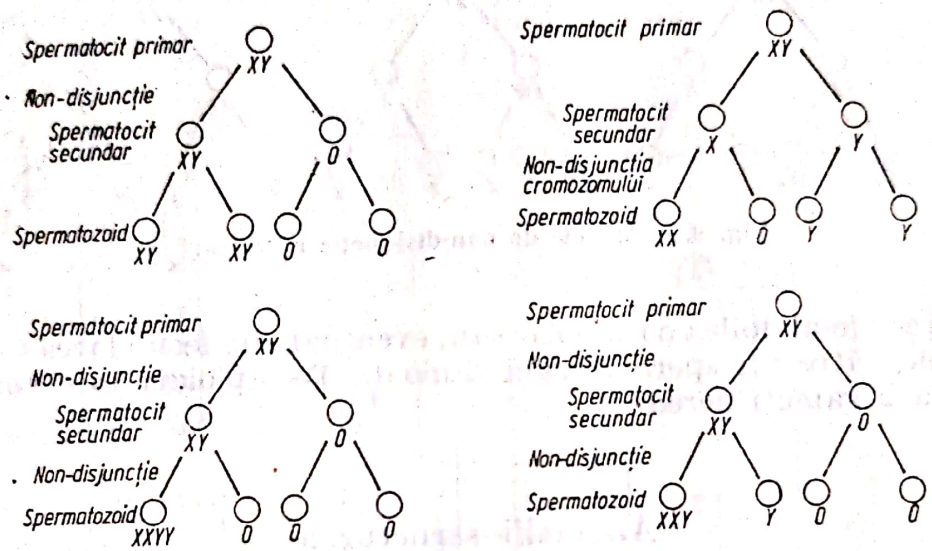


Fig. 8. — Modele de non-disjuncţie meiotică (după Mittwoch, 1969).

condiţionată de perechea de cromozomi implicată în momentul în care a apărut accidentul (tabelul nr. 3).

Tabelul nr. 3

Tipuri de anomalii gonozomiale care rezultă din fuziunea gameţilor normali şi anormali (după Chu, 1964)

Spermatozoid / Ovul		Meioză normală		Non-disjuncţie în prima meioză		Non-disjuncţie în a doua meioză		
		X	Y	XY	O	XX	XY	O
Meioză normală	X	XX	XY	XXY	XO	XXX	XXY	XO
Non-disjuncţie în prima sau a doua meioză	XX	XXX	XXY	XXXY	XX	XXXX	XXXY	XX
	O	XO	YO	XY	OO	XX	XY	OO

Din tabel se observă că aceeaşi anomalie cromozomială poate rezulta din fuziunea unui spermatozoid normal cu un ovul fără cromozom de sex sau a unui spermatozoid anormal cu un ovul normal.

Scanned with OKEN Scanner

Non-disjuncţia mitotică duce la apariţia unui mare număr de mozaicuri cu două sau mai multe linii (fig. 9).

Poliploidia implică un proces mult mai complex. Triploidia, de pildă, poate să rezulte din fuziunea unui spermatozoid normal cu un ovul care

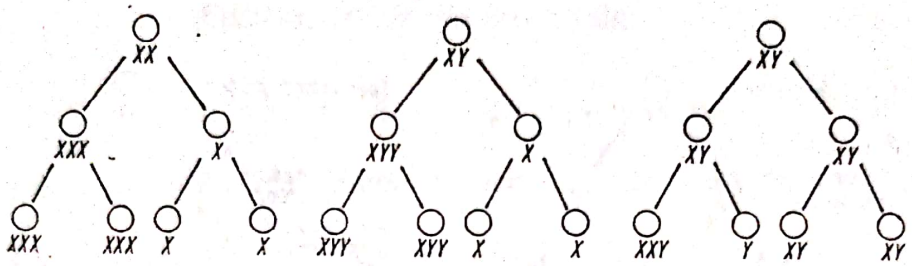


Fig. 9. — Modele de non-disjuncţie mitotică.

a reţinut cel de-al doilea corp polar sau, eventual, din fecundarea unui ovul normal de către un spermatozoid diploid. Tetraploidia este consecinţa fuziunii a 2 gameţi nereduşi.

Anomalii structurale

În cursul meiozei, fiecare cromozom se reproduce cu o surprinzătoare exactitate. Uneori, din motive multiple, modelul original dă naştere unor celule deosebite, cu mai mult sau mai puţin material genetic sau cu o altă succesiune de gene decît cea normală. Toate modificările de acest tip se numesc rearanjamente şi au fost clasificate în mai multe grupe : deleţiuni, duplicaţii, inversiuni şi translocaţii.

Deleţiunile (= pierderea de material genetic) pot fi terminale (deficienţă), un fragment cromozomial se rupe şi se pierde, sau interstiţiale (fig. 10). În primul caz are loc o singură ruptură, urmată de vindecarea capului liber, iar în cel de-al doilea, au loc două rupturi de aceeaşi parte a cromozomului. Fragmentul cuprins între rupturi se pierde, iar cele două capete libere se sudează. Ultimul tip pare să fie cel mai frecvent. În urma unei rupturi duble, de o parte şi alta al centromerului, apar cromozomii în formă de inel (fig. 11). Capetele terminale se pierd, iar capetele cu centromer se unesc. Aceşti cromozomi pot fi incluşi în grupa deleţiunilor.

Duplicaţiile (= prezenţa unui plus de material genetic într-un cromozom oarecare) sînt forme particulare de translocaţie între 2 cromozomi omologi. Materialul excedentar aparţine setului normal, poate fi încorporat sau liber şi dublează un număr oarecare de gene. El poate urma ordinea normală a genelor, duplicaţie în tandem (fig. 12), sau poate fi aşezat în ordine inversă, duplicaţie în tandem inversă. În primul caz, dacă secvenţa normală este abcdefghij, prin duplicare devine abcdbcdefghij, iar în al doilea devine abcddcbefghij.

Scanned with OKEN Scanner

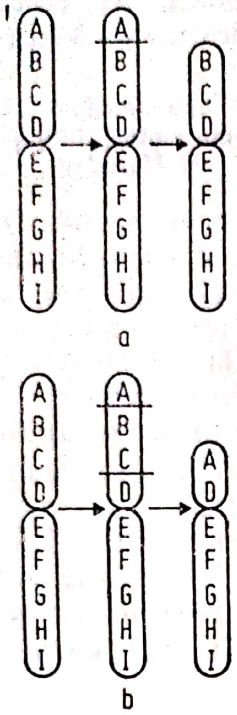


Fig. 10. — Deleţiune terminală (a) şi interstiţială (b).

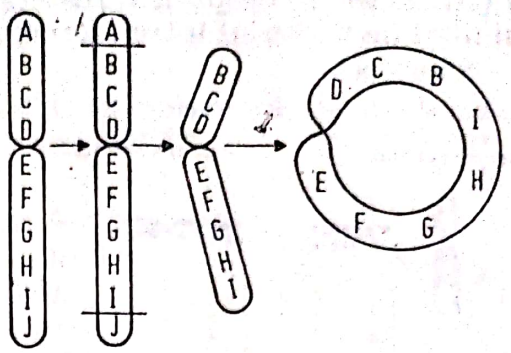


Fig. 11.— Cromozom în formă de inel.

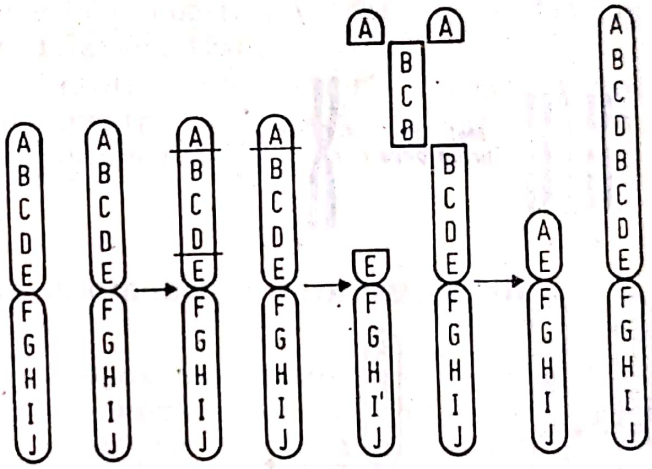


Fig. 12. — Duplicaţie în tandem.

Izocromozomii. Normal, diviziunea unui cromozom se face longitudinal (fig. 13) şi rareori transversal, cînd prin replicare se va forma un cromozom metacentric. Deci, un izocromozom se poate forma fie din braţele mici, fie din cele mari. Celula cu un asemenea cromozom are un exces de material genetic pentru braţele duplicate şi o deficienţă. Celula este parţial trizomică şi parţial monozomică.

În genetica umană se cunosc izocromozomi X şi Y, singurii compatibili cu dezvoltarea intrauterină.

Inversiunile (în urma a două rupturi, un fragment cromozomial îşi inversează poziţia) pot avea loc de o singură parte a centromerului, paracentrică, sau pot implica şi centromerul, pericentrică (fig. 14). Cele două tipuri au urmări diferite asupra configuraţiei cromozomului. În inversiunea paracentrică forma rămîne nemodificată, rearanjarea neputînd fi descoperită prin examinare directă. În cea pericentrică pot apărea însă modificări importante. De pildă, un cromozom acrocentric poate fi transformat într-unul metacentric.

Translocaţia constituie una dintre cele mai frecvente şi mai importante anomalii structurale întîlnite în patologia umană. Prin translocaţie se înţelege schimbarea poziţiei unui fragment cromozomial în acelaşi cro-

mozom (translocaţie simplă), transferarea unui fragment pe alt cromozom sau schimbul de material între 2 cromozomi omologi sau neomologi (translocaţie reciprocă).

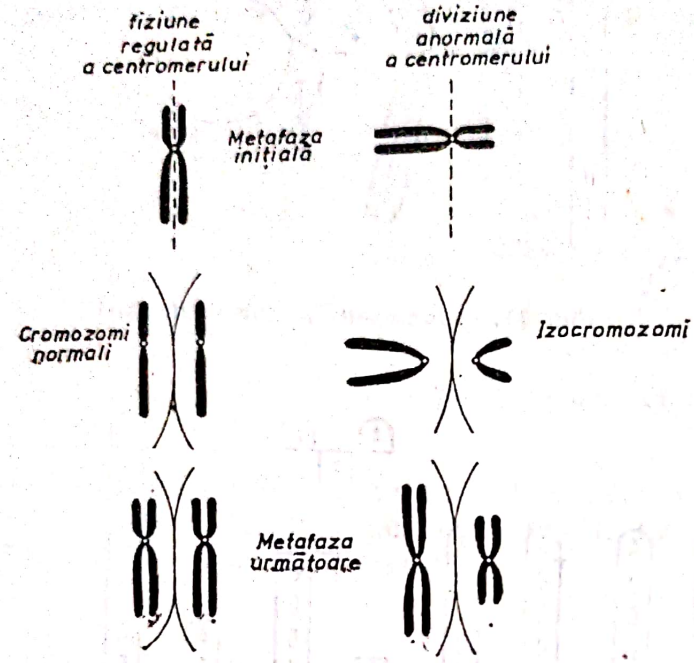


Fig. 13. — Mecanismul de formare a izocromozomilor (după Polani şi Harnden).

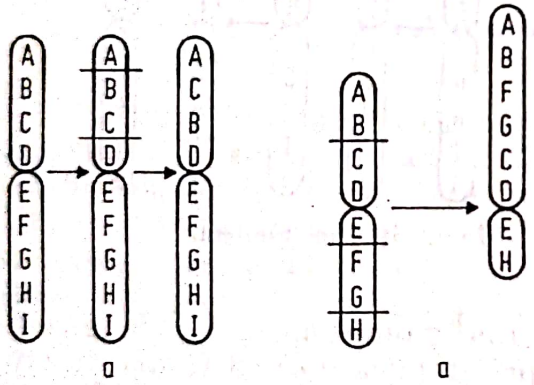


Fig. 14

Fig. 14. — Inversiune paracentrică (a) şi pericentrică (b).

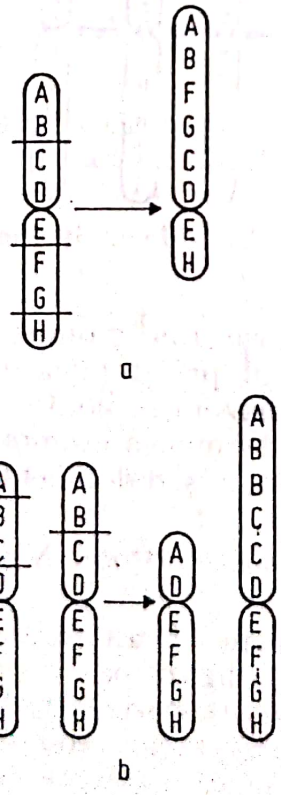


Fig. 15

Fig. 15. — Translocaţie simplă: transpoziţie (a) şi inserţie (b).

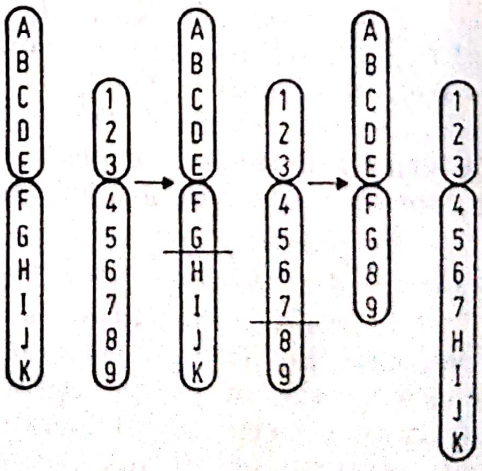


Fig. 16. — Translocaţie reciprocă.

Translocaţia simplă poate fi de două tipuri: transpoziţie, un fragment îşi schimbă poziţia în cromozom, şi inserţie, fragmentul este inserat în alt cromozom neomolog. Ambele presupun apariţia a 3 rupturi (fig. 15).

Translocaţia reciprocă implică de cele mai multe ori cromozomi neomologi şi este rezultatul a două rupturi (fig. 16), cele două segmente schim-

bîndu-şi locul. În asemenea cazuri, materialul genetic rămîne intact şi, evident, purtătorii nu prezintă nici un fel de tulburări. Translocaţia este echilibrată.

Numărul acestor anomalii structurale pare să fie destul de mare, dar multe nu pot fi recunoscute cu mijloacele clasice.

O formă particulară de translocaţie, frecvent observată, este fuziunea centrică, în care participă 2 acrocentrici (fig. 17). Prin fuziune rezultă un metacentric, în cazul unei translocaţii (D/D), sau un submetacentric, în cazul unei fuziuni D/G. Numărul de cromozomi scade, dar numărul total de braţe mari nu se modifică. Deşi se pierde puţin material genetic, regiunea centromerică şi sateliţii, diminuarea materialului genetic nu antrenează nici un fel de manifestări clinice. Foarte rar se unesc şi micile fragmente, formîndu-se un metacentric de proporţii reduse. Într-o asemenea eventualitate numărul de cromozomi nu se modifică.

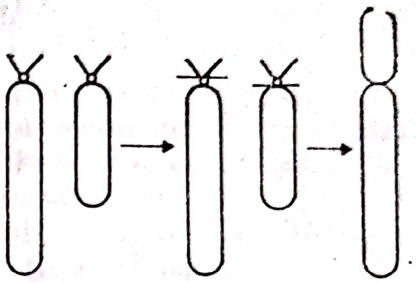


Fig. 17. — Fuziune centrică.

Nomenclatura anomaliilor cromozomiale

În 1966, la Chicago s-a propus un sistem nou, simplu şi eficient, pentru descrierea aberaţiilor cromozomiale, numerice şi structurale. Deoarece toate lucrările de citogenetică au folosit pînă foarte recent acest limbaj simbolic îl vom prezenta prin exemplificări.

Aberaţii numerice

În descrierea complementului cromozomial se menţionează numărul total de cromozomi, urmat de numărul şi tipul cromozomilor de sex :

46, XY : 46 cromozomi, 2 cromozomi de sex XY
46, XX : 46 cromozomi, 2 cromozomi de sex XX
45, X : 45 cromozomi, 1 cromozom de sex X
47, XYY : 47 cromozomi, 3 cromozomi de sex XYY.

Pentru descrierea anomaliilor autozomale se foloseşte un sistem asemănător. După numărul total şi cromozomii de sex, se adaugă semnul — sau + şi grupa din care face parte cromozomul absent sau suplimentar sau numărul perechii, în cazul în care poate fi cert diagnosticat :

45, XY, 21 — : 45 cromozomi, 2 cromozomi de sex XY, 1 cromozom 21 în minus

47, XY, 21 + : 47 cromozomi, 2 cromozomi de sex XY, 1 cromozom 21 în plus.

În ipoteza în care cromozomul suplimentar sau în minus nu poate fi determinat cu siguranţă, se adaugă semnul întrebării înaintea lui :

47, XY, ?C + : 47 cromozomi, 2 cromozomi de sex XY, probabil 1 cromozom C suplimentar.

Triploidia sau poliploidia se notează după aceleaşi reguli :

69, XXX : 69 cromozomi (triploid) cu 3 cromozomi X.

Mozaicuri cromozomiale

În cazul în care există două sau mai multe linii celulare, acestea sînt citate în ordine numerică sau alfabetică, separate de o diagonală :

45, X/46, XX : două linii celulare, una cu 45 cromozomi cu 1 gonozom X şi alta cu 46 cromozomi cu 2 gonozomi X.

46, XX/46, XY : două linii celulare, una cu 46 cromozomi şi 2 gonozomi X, alta tot cu 46 cromozomi, dar cu 1 gonozom X şi 1 Y

45, X/46, XX/47, XX, G+ : trei linii celulare, a treia are un cromozom G în plus.

Aberaţii structurale

La Chicago s-a căzut de acord că braţele mici ale cromozomului să fie notate cu „p", cele lungi cu „q", sateliţii cu „s", constricţia secundară cu „h", iar centromerul cu „cen". Modificările de lungime se notează cu „+" în cazul în care există o creştere în lungime şi cu „—" în ipoteza în care există o pierdere de material. Semnul se pune după simbol :

46, XY, Bp— : 46 cromozomi, 2 cromozomi de sex (XY), unul dintre cromozomii B prezintă o deleţiune de braţe scurte.

Bineînţeles, cînd cromozomul poate fi identificat, se trece numele perechii în locul literei grupei :

46, XY, 5p+ : 46 cromozomi, 2 cromozomi de sex (XY), material excedentar pe braţele scurte ale cromozomului 5.

Translocaţia se notează cu „t", urmată în paranteză de cei 2 cromozomi implicaţi :

46, XX, t (Ap+; Cq—) : translocaţie reciprocă echilibrată între braţele scurte ale unui cromozom A şi braţele lungi ale unui cromozom C.

În cazul în care translocaţia are loc între un cromozom de sex şi un autozom, gonozomul normal rămîne în poziţia obişnuită, iar cel anormal se trece în paranteză.

46, X, t(Xq+; Cp—) : translocaţie între braţele lungi ale unui cromozom X şi braţele scurte ale unui cromozom C; semnul ; denotă că tot materialul genetic este prezent.

În translocaţiile centrice semnul ; dispare :

45, XX, D—, D—, t (DqDq) + : 45 cromozomi, 2 cromozomi lipsă, translocaţie între braţele lungi ale celor 2 cromozomi D (este prezent un cromozom metacentric).

Se poate întîmpla ca şi braţele mici ale celor 2 cromozomi să fuzioneze şi să rezulte un mic metacentric :

46, XX, D—, G—, t (DqDq)+, t (DpDp)+

Translocaţiile pot fi moştenite. În cazul în care originea este certă se adaugă pat (patern) sau mat (matern), în funcţie de părintele care a transmis anomalia. Urmaşii purtătorului unei translocaţii echilibrate pot moşteni fie numai unul dintre cromozomii anormali, fie pe amîndoi.

Dacă mama are o translocaţie echilibrată : **46, XX, t (Bp− ; Cq+)** copiii ei pot moşteni oricare dintre cei 2 cromozomi :

46, XX, Bp−mat sau **46, XX, Cq+mat** sau ambii cromozomi :

46, XY, t (Bp− ; Cq+) mat.

Duplicarea structurilor se specifică prin repetarea simbolului. De pildă, simbolul sateliţilor este „s", ca atare sateliţii dubli se vor specifica prin „ss".

46, XX, Dpss : 46 cromozomi, 2 cromozomi de sex XX, sateliţi dubli pe braţele scurte ale unuia dintre cromozomii D. Foarte rar, în cazul unor translocaţii pot apărea sateliţi şi pe cromozomi pe care în mod normal sînt absenţi :

46, XX, Cps : 46 cromozomi, 2 cromozomi de sex XX, sateliţi pe braţele scurte ale unuia dintre cromozomii grupei C.

Dacă cromozomul cu sateliţi este identificat, atunci se trece numărul în locul literei care specifică grupul : **46, XY, 16ps.**

Uneori, sateliţii sînt mai mari decît cei observaţi în mod normal. În asemenea cazuri se adaugă + : **46, XY, Gps+.**

Izocromozomii sînt desemnaţi prin „i", scris după braţele cromozomului implicat :

46, XX, qi : izocromozom pentru braţele mari ale unuia dintre cromozomii X.

Dacă braţul nu este cert identificat, atunci între simbolul braţului şi al izocromozomului se adaugă „?" : **46, XX, q?i.**

Cromozomii în inel se notează cu „r" : **46, XX, Cr** : unul dintre cromozomii grupei C are formă de inel.

Conform sugestiilor Conferinţei de la Chicago, celelalte anomalii structurale se vor nota : acentric (ace), dicentric (dic), tricentric (tri), marker (mar). Un singur exemplu este suficient : **46, XX, G−, dic.**

Conferinţa de la Paris a recomandat cîteva mici schimbări care facilitează descifrarea nomenclaturii. Astfel, semnele + şi − se vor aşeza înaintea simbolului în cazul în care un cromozom este în plus sau lipseşte un cromozom întreg :

47, XX, +D : cariotip feminin, cu 47 cromozomi şi 1 cromozom D excedentar

45, XX, −21 : cariotip feminin, cu 45 cromozomi, 1 cromozom 21 lipsă.

În ipoteza în care există doar un exces de material se adaugă + după simbolul braţelor implicate :

46, XX, 13q+ : cariotip feminin, cu 46 cromozomi, cu braţele lungi ale cromozomului 13 anormal de lungi.

Dacă se observă o deficienţă, se adaugă − :

46, XX, 13q− : cariotip feminin, cu 46 cromozomi, deficit de material pe braţele lungi ale cromozomului 13.

Scanned with OKEN Scanner

În cazul în care există o translocaţie robertsoniană sau o translocaţie de braţe întregi, ea poate fi scrisă în două variante:

— var. scurtă: **45, XY, t(DqGq)**: cariotip masculin, cu 45 cromozomi, translocaţie între braţele lungi ale unui cromozom D şi braţele lungi ale unui cromozom G

— var. lungă: **45, XY, —D, —G, t(DqGq)**.

Dacă translocaţia este neechilibrată, ea trebuie scrisă în formă completă.

S-a modificat şi sistemul de scriere a anomaliilor structurale. Conform noilor recomandări, simbolurile se pun înaintea cromozomului anormal, iar acesta se aşază între paranteze:

46, XY, r(22): cariotip masculin, cu 46 cromozomi, unul dintre cromozomii 22 are formă de inel.

În cazul în care unul dintre cromozomii de sex prezintă o anomalie structurală, se trece în paranteză:

46, X, i(Xp): cariotip feminin, cu 46 cromozomi, unul dintre cei 2 cromozomi de sex este un izocromozom pentru braţele scurte.

În cazul aberaţiilor structurale, trebuie să se menţioneze nivelul sau nivelele la care au avut loc accidentele.

Conferinţa de la Paris a recomandat două sisteme de nomenclatură: unul scurt şi altul amănunţit, în ambele utilizîndu-se, pe lîngă simbolurile menţionate anterior, numărul sau numerele cromozomilor implicaţi şi nivelul la care s-au produs rupturile, banda sau, dacă nu este posibil, regiunea.

În sistemul scurt sînt menţionate în ordine: tipul anomaliei cromozomiale, apoi în paranteze separate cromozomul, braţul şi banda: **del (18) (q22)**: deleţiune a braţelor lungi consecutivă unei rupturi în banda 22.

Rearanjamentele rezultă din două sau trei rupturi. Un exemplu clasic de rearanjament condiţionat de o dublă ruptură este inversiunea pericentrică. După menţionarea anomaliei, se trec numărul cromozomului, banda din braţele scurte şi apoi cea din braţele lungi:

46, XX, inv (1) (p22q24): inversiune în cromozomul 1 rezultată dintr-o ruptură în banda 22 din braţele scurte şi banda 24 a braţelor lungi.

Dacă rupturile au apărut într-o singură parte a centromerului se trece întîi punctul cel mai proximal faţă de centromer.

Un exemplu de rearanjare determinată de o triplă ruptură este inserţia. În urma unei duble rupturi rezultă un fragment care este inserat în alt punct de ruptură, fie în acelaşi cromozom, fie în altul. Succesiunea genelor poate fi identică cu cea iniţială sau inversă (inserţia inversă: ins. inv):

46, XX, ins (1) (p32q23q31): inserţie în cromozomul 1, segmentul cuprins între benzile 23 şi 31 din braţele lungi a fost inserat în braţele scurte la nivelul benzii 32.

Anomalia poate implica 2 cromozomi. Un fragment dintr-un cromozom este inserat în alt cromozom:

46, XX, ins(1; 4) (p22; q21q28): inserţie, un fragment din braţele lungi ale cromozomului 4, cuprins între benzile 21 şi 28, a fost transferat pe braţele scurte ale cromozomului 1 la nivelul benzii 22.

Scanned with OKEN Scanner

Ordinea este deci următoarea : numărul total de cromozomi, cromozomii de sex, tipul rearanjamentului, cromozomul receptor, semicolon, cromozomul donor, braţele cromozomului receptor, semicolon, braţele cromozomului donor, numărul iniţial şi final al benzii transferate. Segmentul inserat păstrează succesiunea iniţială a benzilor.

Translocaţiile reciproce, schimbul reciproc de material genetic se scriu în felul următor : simbolul t sau (rcp), numerele celor 2 cromozomi implicaţi, separaţi printr-un semicolon, numerele benzilor la nivelul cărora au avut loc rupturile, separate şi ele printr-un semicolon :

46, XX, rcp (3; 16) (q23; q21) : translocaţie reciprocă între braţele lungi ale cromozomilor 3 şi 16 ; rupturile au avut loc la nivelul benzilor 23 şi 21.

În sistemul amănunţit se dau detalii suplimentare, care permit înţelegerea rapidă a modificărilor citogenetice. Se menţionează succesiunea benzilor, locul unde a avut loc accidentul, dimensiunile fragmentului pierdut, noua structură a cromozomului. Pentru aceasta se utilizează o serie de noi simboluri. Vom da cîteva exemple concludente :

46, X, i(X) qter→cen→qter : izocromozom pentru braţele lungi ale gonozomului X ; ruptura a avut loc la sau lîngă centromer.

46, XY, del(5) (pter→q23:) : deleţiune a braţelor lungi ale cromozomului 5 ; sînt prezente braţele scurte şi regiunea cuprinsă între centromer şi banda 23 ; regiunea distală s-a pierdut ; semnul : indică nivelul la care a avut loc ruptura.

46, XX, inv(3) (pter25 : : p14→p25 : : p14→qter) : în braţele scurte ale cromozomului 3 a avut loc o dublă ruptură la nivelul benzilor 25 şi 14, urmată de inversarea fragmentului cuprins între ele, aşa încît banda 25 este proximală şi 14 distală.

În cazul unei inversiuni pericentrice, care implică şi centromerul, au loc de asemenea două rupturi, urmate de inversarea segmentului cuprins între ele :

46, XX, inv(3) (pter→p23 : : q25→p23 : : q25→qter) : rupere şi reunire în benzile p23 şi q25 ; segmentul cuprins între ele a suferit o inversiune de 180°.

În cazul unei translocaţii reciproce :

46, XX, t (1 ; 4) (1pter→1q25 : : 4q31→4qter ; 4pter → 4q31 : : 1q25→1qter) : au avut loc două rupturi : una în cromozomul 1, braţele lungi, banda 25, şi alta în cromozomul 4, braţele lungi, banda 31 ; în urma schimbului, cromozomul 1 include fragmentul q31→qter al cromozomului 4, iar ultimul fragmentul q25→qter al cromozomului 1.

Lista simbolurilor utilizate în citogenetica umană

A—G	: grupele cromozomiale
1—22	: numărul perechilor autozomale
X,Y	: cromozomii de sex
diagonala (/)	: separă liniile cu cariotip diferit
+ sau —	: cînd este situat înainte de numărul sau grupa de autozomi arată că un cromozom

	dat este în plus sau în minus ; cînd este situat după semnul p sau q indică prezenţa în exces sau în minus de material genetic
„?"	: identificarea cromozomului sau a braţelor nu este certă
„ace"	: acentric
„cen"	: centromer
„dic"	: dicentric
„end"	: endoreduplicare
„h"	: constricţie secundară
„i"	: izocromozom
„inv"	: inversiune
„inv"(p+q−) sau „inv"(p−q+)	: inversiune pericentrică
„mar"	: cromozom marker
„mat"	: de origine maternă
„p"	: braţe scurte
„pat"	: de origine paternă
„q"	: braţe lungi
„r"	: cromozom în inel
„s"	: satelit
„t"	: translocaţie
„tri"	: tricentric
simboluri repetate	: duplicaţia structurii cromozomiale.

La Paris s-au recomandat noi simboluri:

„del"	: deleţiune
„der"	: cromozom derivat
„ins"	: inserţie
„inv", „ins"	: inserţie inversată
„rcp"	: translocaţie reciprocă
„rec"	: cromozom recombinant
„rob"	: translocaţie robertsoniană
„tan"	: translocaţie în tandem
„ter"	: terminal (pter, capătul braţelor scurte, qter, capătul braţelor lungi)
„:"	: ruptură fără reunire
„::"	: ruptură şi reunire
→	: de la — la

Frecvenţa generală a anomaliilor cromozomiale

Frecvenţa anomaliilor numerice ale gonozomului X a fost stabilită cu ajutorul cromatinei sexuale. Metoda lasă însă unele dubii, deoarece femeile cromatin-negative pot avea cariotip 45, X sau 46, XY. Singurele

valori concludente au fost stabilite prin studiul cariotipului în serii neselecţionate de nou-născuţi (tabelul nr. 4). Frecvenţa medie pe 45 183 de nou-născuţi este 0,62%.

Tabelul nr. 4

Frecvenţa aberaţiilor cromozomiale la naştere

Localitatea	Nr. cazuri	Nr. aberaţii	%	Autori
Århus (Danemarca)	5 049	43	0,85	Friedrich şi Nielsen (1973)
Boston (S.U.A.)	9 048	44	0,49	Walzer (1974)
Edinburgh (Marea Britanie)	11 680	78	0,67	Jacobs (1974)
London — Ontario — Canada	2 081	10	0,48	Sergovich (1969)
Moscova (U.R.S.S.)	1 623	14	0,85	Kuleshov şi Alekhin (1974)
New Haven (S.U.A.)	4 353	22	0,51	Lubs şi Ruddle (1970)
Winnipeg(Canada)	1 347	54	0,48	Hamerton (1972)

Anomaliile structurale echilibrate sînt rare (0,19%), iar cele neechilibrate şi mai rare (0,05%). Iată şi frecvenţa lor: t (D/D) — 0,07%; t (G/D) — 0,02%; t rcp + ins. — 0,08%; inv. —0,02%.

În serii selecţionate, frecvenţa este considerabil mai mare. Datele vor fi prezentate la fiecare capitol. Reamintim numai cercetarea lui Machin (1974), care a studiat structura citogenetică a 500 de copii morţi în perioada perinatală şi a observat că 5,6% aveau variate anomalii cromozomiale. Cele mai frecvente erau trizomiile autozomale, urmînd, în ordinea frecvenţei, aberaţiile gonozomiale şi anomaliile structurale echilibrate.

Există şi variante normale: 1qh+ (creşterea în lungime a constricţiei secundare de pe braţul lung al cromozomului 1), 9qh+, Dp+, Ds+, Dp—, Ds—, 16qh+, Gp+, Yq+, Yq—, 17ps. Frecvenţa lor variază de la o serie la alta în limite extrem de mari, în funcţie de tehnica utilizată şi de punctul de vedere al autorului. Oricum nu sînt rare.

Consecinţele meiotice ale rearanjamentelor cromozomiale

În timpul meiozei anomaliile cromozomiale structurale au anumite particularităţi care explică de ce un rearanjament dat are consecinţe variate. Cu alte cuvinte, cunoscînd tipul de anomalie structurală al unuia dintre părinţi se poate evalua riscul de a avorta, de a naşte un copil malformat sau unul normal.

Inversiunea constituie cea mai frecventă aberaţie structurală întîlnită în citogenetica umană; dealtminteri este cea mai frecventă rearanjare cromozomială întîlnită în toate populaţiile de organisme superioare. Purtătorii, avînd tot materialul genetic, n-au nici un fel de tulburări clinice; dar, din cauza rearanjării materialului genetic apar gameţi dezechilibraţi. Iată şi mecanismul.

Scanned with OKEN Scanner

În meioză, în pachiten, în ipoteza în care unul dintre cromozomi are o inversiune paracentrică şi celălalt este normal se formează o buclă. Este singura posibilitate care asigură sinapsa — locii omologi stau faţă în faţă. Dacă în segmentul inversat are loc un crossing-over rezultă 4 cromozomi : cu 2 centromeri (dicentric) ; fără nici un centromer (acentric) ; cu inversiune paracentrică şi normal.

Cromozomul dicentric se orientează bipolar, cu fiecare centromer spre un pol al celulei. În anafaza I a meiozei se produce sau un pod, care apo

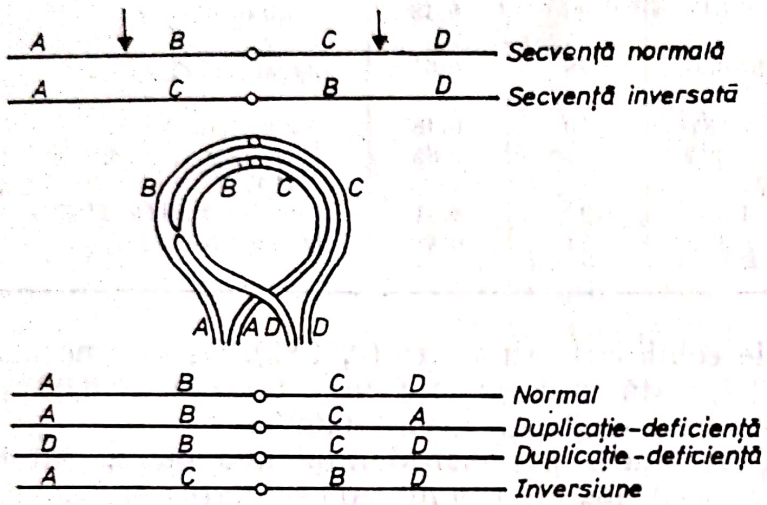


Fig. 18. — Inversiune pericentrică cu punctele de ruptură egal distanţate faţă de centromer, cu un singur cross-over în bucla de inversiune şi produşii cromatidieni rezultaţi din acest cross-over (după Swanson, 1967).

se rupe, sau eventual cromozomul nu migrează şi se va pierde. Se pare că gametul cu o asemenea aberaţie nu produce un zigot viabil. Cromozomul fără centromer se va pierde, deoarece nu se poate insera pe fus.

În inversiunea pericentrică rezultatele sînt diferite : două cromatide cu duplicaţii şi deficienţe, una normală şi una cu o inversiune pericentrică (fig. 18). Consecinţa va fi o reducere a fertilităţii (gameţii cu duplicaţii şi deleţiuni nu generează gameţi viabili) sau chiar sterilitate.

Translocaţia reciprocă. În cursul meiozei, în zigoten, cei 2 cromozomi şi omologii lor normali formează o figură caracteristică, uşor de recunoscut, în formă de cruce (tetravalent). Deci participă 4 cromozomi.

În anafază pot avea loc 7 tipuri de disjuncţie din care rezultă 14 tipuri de gameţi (fig. 19).

1. La un pol al celulei migrează 2 cromozomi normali, iar la celălalt pol cei 2 cromozomi anormali. Dacă la fecundare participă gametul cu cromozomii normali, va rezulta un zigot normal şi invers dacă participă gametul cu cromozomii anormali se va naşte un zigot aparent normal, dar care poartă o translocaţie echilibrată. Aşa se explică de ce părinţii cu translocaţii echilibrate pot avea şi copii normali şi copii cu aceeaşi translocaţie.

2. La un pol migrează un cromozom normal şi unul cu o duplicaţie. Dacă gametul ia parte la fecundaţie va apărea un zigot cu o trizomie parţială (prezenţa în triplicat a unui fragment). La polul opus migrează un cromozom cu o deficienţă şi unul normal. Zigotul care rezultă are o mono-

Scanned with OKEN Scanner

zomie parţială (un fragment care în mod normal este prezent pe ambii cromozomi lipseşte pe unul dintre ei).

3. Se pot forma gameţi dezechilibraţi. În cazul în care la un pol al celulei migrează cei 2 cromozomi omologi rezultă un gamet cu o deficienţă. La celălalt pol migrează ceilalţi 2 omologi, un cromozom normal şi unul cu o duplicaţie.

În celelalte 4 tipuri, dezechilibrul este mult mai important. La un pol migrează un cromozom, iar la celălalt trei cromozomi.

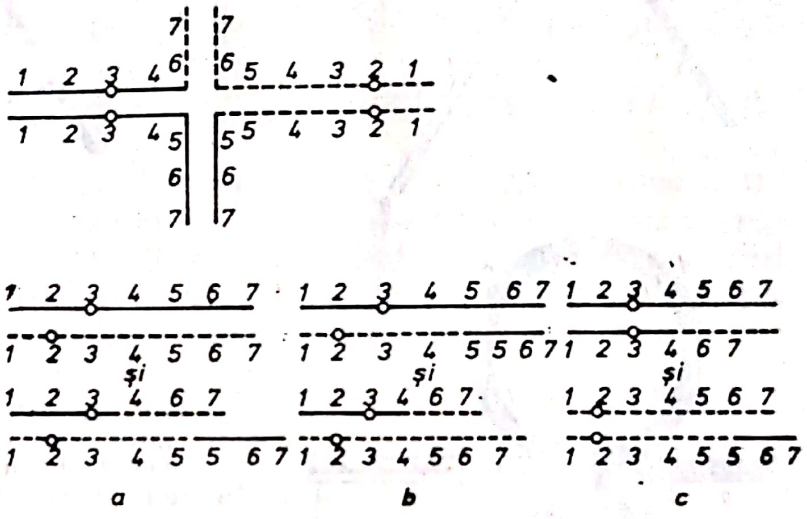


Fig. 19. — Translocaţie reciprocă rezultată din conjugarea unui cromozom translocat cu omologul său normal. Consecinţele disjuncţiei cromozomiale rezultate din această încrucişare în anafaza meiozei : a) 2 gameţi proveniţi dintr-o disjuncţie echilibrată ; b) aceeaşi situaţie pentru o separare neechilibrată ; c) pentru cealaltă separare neechilibrată.

Translocaţia nereciprocă, care reclamă 3 rupturi, este mult mai rară decît translocaţia reciprocă în care nu este nevoie decît de două rupturi. Lejeune şi Berger (1965) au demonstrat că unele translocaţii sînt într-adevăr condiţionate de 3 rupturi. Pentru a înţelege acest mecanism să pornim de la premisa că unul dintre părinţi are o asemenea translocaţie. Conform modelului descris de Lejeune şi Berger, un fragment c.d.e.f. din braţul lung al unui cromozom C(9) s-a intercalat în mijlocul braţelor scurte ale unui cromozom B(5), (fig. 20).

În cursul meiozei, cromozomii omologi pot realiza două configuraţii :

1) Cromozomii omologi C normal şi anormal se împerechează, cu excepţia zonei c.d.e.f., care formează o buclă izolată ; la fel se întîmplă şi cu cromozomii B. Faptul că cele două bucle nu se împerechează împiedică orice restructurare a cromozomilor. În consecinţă, în funcţie de segregaţia cromozomilor se formează 4 tipuri de gameţi :

— normal, constituit din omologii celor 2 cromozomi neimplicaţi în translocaţie,

— echilibrat genetic dar purtător al celor 2 cromozomi anormali,

— dezechilibrat genetic, cu duplicaţia segmentului c.d.e.f.

— dezechilibrat genetic, cu deficienţa aceluiaşi segment.

2) A doua configuraţie este mult mai interesantă, deoarece explică cazurile în care purtătorii normali ai unei translocaţii au descendenţi anormali cu aparent acelaşi rearanjament. În acest model buclele se împerechează. Dacă în bucle are loc un crossing-over, se formează cromozomi cu o succesiune genică cu totul nouă.

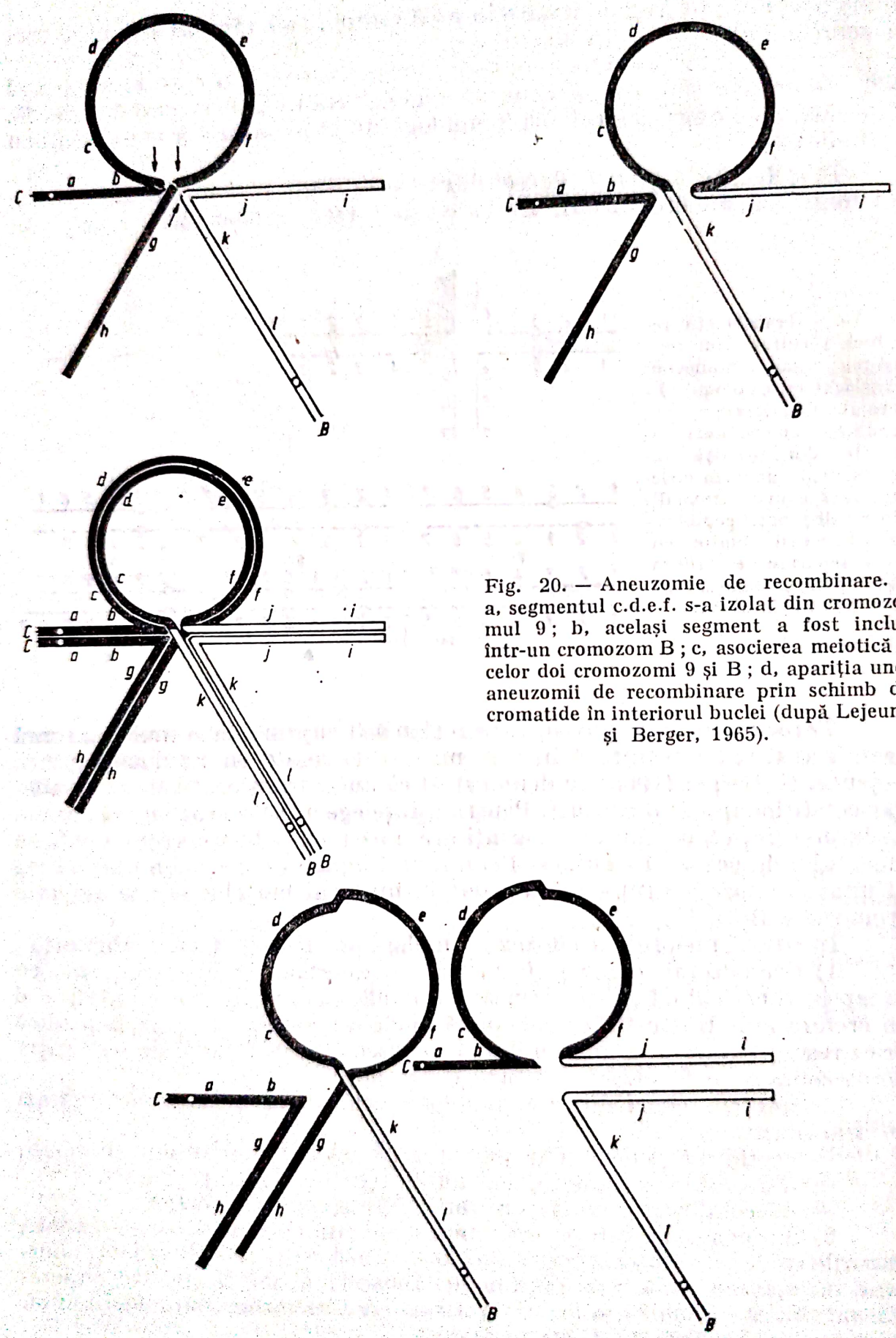


Fig. 20. — Aneuzomie de recombinare. a, segmentul c.d.e.f. s-a izolat din cromozomul 9 ; b, același segment a fost inclus într-un cromozom B ; c, asocierea meiotică a celor doi cromozomi 9 și B ; d, apariția unei aneuzomii de recombinare prin schimb de cromatide în interiorul buclei (după Lejeune și Berger, 1965).

Scanned with OKEN Scanner

În cazul în care crossing-overul s-a realizat între punctele d şi e apare un cromozom B — l.k.c.d.e.f.g.h. şi un cromozom C — a.b.c.d.e.f.j.i. Primul, pe lîngă fragmentul c.d.e.f., are şi segmentul g.h., care iniţial a aparţinut cromozomului C. Cel de-al doilea cromozom nou C are zona c.d.e.f., dar şi zona j.e. care aparţinuse unui B. Rezultatul este deci o duplicaţie şi o deficienţă.

Aşa cum se vede din imagine, cei doi cromozomi B — l.k.c.d.e.f.g.h. şi B — l.k.c.d.e.f.j.i., cei doi C — a.b.c.d.e.f.g.h. şi C — a.b.c.d.e.f.j.i. au aceleaşi dimensiuni şi acelaşi indice centromeric. Deşi a avut loc o importantă remaniere, aneuzomia de recombinare care rezultă nu antrenează o alterare morfologică. În concluzie, purtătorul unei translocaţii simple poate avea 4 feluri de gameţi :

— echilibraţi cu translocaţie C/B. Aşa se întîmplă cînd n-a apărut nici un crossing-over în buclă ;

— normali, cînd segregă elementele care n-au suferit remanieri ;

— dezechilibraţi. Cromozomii sînt asemănători cu cei din translocaţia parentală, dar în realitate sînt dezechilibraţi datorită crossing-over-ului care a avut loc în buclă. Zigoţii vor avea o trizomie g.h. şi o monozomie j.i.

— dezechilibraţi. Aspectul morfologic este aparent normal. Vor rezulta însă zigoţi trizomici g.i. şi monozomici g.h.

Indicaţii clinice

După aproape 17 ani de cercetări intense, cîmpul de acţiune al citogeneticii este bine conturat. Se ştie unde trebuie şi mai ales unde nu trebuie căutate anomalii cromozomiale. Ca oricare altă investigaţie medicală, ea explică doar o parte din patologia umană. Spre deosebire însă de foarte multe cercetări de laborator ea nu este şi nici nu va fi în viitorul apropiat o tehnică de rutină. Studiul cromozomilor este costisitor şi cere multă competenţă.

Investigaţiile citogenetice sînt utile în cîteva domenii : al diagnosticului şi al diagnosticului diferenţial, al profilaxiei tulburărilor cromozomiale şi al cercetării.

Un prim triaj îl face studiul cromatinei sexuale şi al corpusculului F.

Studiul cromatinei sexuale este recomandat în următoarele cazuri :

— Nou-născuţi fete cu limfedeme, deoarece limfedemele sînt unul dintre cele mai importante semne ale sindromului Turner.

— Fetele de talie mică, cu sau fără malformaţiile caracteristice sindromului Turner, dacă tulburarea de creştere nu aparţine unui sindrom bine definit cu transmitere mendeleană. Absenţa cromatinei sexuale, asociată cu anomalii sugestive, este suficientă pentru a pune diagnosticul de sindrom Turner. Prezenţa cromatinei sexuale nu exclude diagnosticul deoarece bolnava poate avea un mozaic X/XX.

— Fetele cu hernie inghinală trebuie suspectate de un sindrom de feminizare testiculară ; 2% dintre ele au într-adevăr acest sindrom (Kaplan

Scanned with OKEN Scanner

şi colab., 1969). Absenţa cromatinei sexuale este o primă şi solidă confirmare a suspiciunilor.

— Băieţii cu pubertate întîrziată, hipoplazie genitală, cu sau fără deficit mental, tulburări întîlnite deseori la băieţi cu cariotip normal, dar la fel de des şi la bărbaţi cu sindrom Klinefelter (cromatin-pozitivi).

— Copii cu intersexualitate. Informaţiile pe care le aduce cromatina sexuală sînt restrînse. Totuşi, o fetiţă cu masculinizarea organelor genitale externe, cromatin-pozitivă, poate fi suspectată de un sindrom adrenogenital.

Studiul corpusculului F are indicaţii deosebit de importante şi va fi căutat în toate cazurile menţionate, complementar cromatinei sexuale.

Corpusculul F mai poate fi studiat : la bărbaţii cu tulburări de comportament şi talie înaltă (ei ar putea fi purtătorii unui sindrom YY) şi la bărbaţii sterili, deşi şansa de a descoperi o anomalie a gonozomului Y este destul de mică.

Cercetarea cromatinei sexuale şi a corpusculului F are un rol important şi în profilaxia prenatală a bolilor ereditare. Dar, determinarea corectă a sexului în celulele din lichidul amniotic este posibilă numai în aproximativ 90% dintre cazuri. Sînt posibile şi erori : cînd există gemeni poate fi aspirat lichid dintr-un singur sac amniotic; calitatea celulelor nu este întotdeauna foarte bună. Pentru a evita orice greşală se recomandă, în cazurile în care sexul trebuie cert precizat, şi o cultură de celule. Aceste investigaţii sînt necesare atunci cînd mama este heterozigotă pentru o mutaţie legată de sex. Dacă embrionul este cromatin-negativ şi are un corpuscul F, riscul de a fi afectat este de 50%. Conduita terapeutică va fi dictată de rezultatul cercetărilor biochimice specifice, dacă sînt posibile, şi în ultimă instanţă de părinţi.

Studiul cromozomilor se impune într-un număr destul de limitat de tulburări.

1) Copii cu malformaţii multiple şi grave. Este adevărat că o parte dintre bolile cromozomiale pot fi diagnosticate şi clinic, dar certitudinea o aduce doar cariotipul. Se vor selecţiona copii cu complexe malformative nesistematizate, îndeosebi cu dismorfii craniofaciale, anomalii ale extremităţilor, ale viscerelor şi cu deficit psihic. Ca atare, în cercetările de rutină nu vor figura bolnavii cu malformaţii minore sau limitate, condiţionate de o mutaţie genică, polidactilie, sindactilie, ectrodactilie, deşi nu este exclusă existenţa unei aberaţii gonozomiale. Afirmaţia este susţinută de cîteva cercetări. Printre nou-născuţii cu malformaţii relativ importante din Edinburgh, 2 aveau 47, XXY (0,9%) (Stewart şi colab., 1969). Conen şi Erkman (1966) au studiat 105 copii cu sindactilie, dintre care 3 nu mai aveau nici o altă malformaţie dar aveau cariotip anormal: unul 47, XXY, o fetiţă 45, X, iar alta o translocaţie echilibrată D/G.

2) În cazul intersexualităţilor studiul cariotipului este obligatoriu şi trebuie făcut înainte de determinarea sexului social. Problema este însă foarte complicată, deoarece alegerea sexului este condiţionată în primul rînd de posibilităţile chirurgiei reparatorii.

3) La indivizii cu hipogonadism, cuprinzînd aici toate cazurile de amenoree primară şi secundară precoce, de azoospermie şi oligospermie. Frec-

Scanned with OKEN Scanner

venţa lor este mult mai mare decît se admite în mod obişnuit. Cel puţin 40% dintre bărbaţi au cariotip 47, XXY sau 47, XYY. Studiul citogenetic este obligatoriu la toţi bărbaţii cu semne mai mult sau mai puţin evidente de hipogonadism. Dacă nu se pot studia cromozomii, se va cerceta cromatina sexuală.

La fel de importantă este studierea femeilor cu amenoree. Cercetări mai vechi au arătat că cel puţin 40% dintre aceste femei au o anomalie cromozomială (Carr, 1969). Majoritatea au o monozomie X sau un mozaic X/XX, 13% au un cariotip 46, XY. Trebuie subliniat însă că s-a ţinut seama numai de simptom şi ca atare au fost incluse femei cu sindrom Turner, femei cu disgenezie gonadală pură şi testicul feminizant; prezenţa ultimelor două forme explică incidenţa mare a cariotipului 46, XY. Anomaliile autozomale sînt rare, 8%. Frecvenţa anomaliilor cromozomiale la femeile cu disgenezie gonadală ajunge la 90%.

În amenoreele secundare, anomaliile gonozomiale sînt rare. Prezenţa lor sugerează existenţa unei disgenezii gonadale, fapt care orientează tratamentul.

4) Cuplurile cu avorturi spontane multiple şi/sau cu doi sau mai mulţi copii cu malformaţii congenitale importante. Aceste cazuri vor fi selecţionate cu multă atenţie, deoarece rezultatele cercetărilor făcute pînă acum au fost, într-o largă măsură, dezamăgitoare. Numai o proporţie foarte mică dintre părinţi au o anomalie cromozomială structurală şi extrem de rar un mozaic. În interpretarea datelor nu trebuie uitat însă că s-a studiat numai cariotipul din sîngele periferic şi, ca atare, părinţii cu avorturi spontane multiple pot avea în celulele gonadale un mozaic de celule normale şi anormale. De aceea, cuplurile cu 2 sau 3 avorturi spontane nu mai sînt investigate. N-ar fi exclus însă ca studiul benzilor să infirme această concluzie. Dacă noile speranţe vor fi confirmate, atunci cuplurile cu avorturi multiple se vor înscrie printre priorităţi. Primele cercetări sugerează că într-adevăr, deseori, unul dintre părinţi are o aberaţie structurală, ndeosebi o inversiune paracentrică.

5) Înapoierea mentală este prezentă în numeroase boli ereditare, este condiţionată poligenic şi întîlnită constant în mai multe sindroame autozomale, uneori şi în cele gonozomiale. În ipoteza în care înapoierea mentală este rezultatul unei aberaţii autozomale sînt prezente şi variate malformaţii somatice, deseori majore. În medie, 10% dintre copiii handicapaţi mental sînt purtătorii unei anomalii cromozomiale. Mulţi au o trizomie 21. Un grup relativ restrîns au o anomalie gonozomială şi în acest caz deficitul mental este mai puţin sever.

Descoperirea unei aberaţii cromozomiale face puţin probabilă existenţa unei erori înnăscute de metabolism.

Riscul recurenţei depinde astfel de structura citogenetică a părinţilor.

6) Delincvenţa. Atîta vreme cît relaţia dintre prezenţa unui Y suplimentar şi delincvenţă va rămîne discutabilă şi nu va influenţa atitudinea justiţiei, studiul citogenetic poate fi întreprins doar pentru înţelegerea mai clară a relaţiei dintre Y-ul suplimentar şi comportament.

Studiul cromozomilor în gonade. S-a crezut că tulburările de spermatogeneză ar fi totuşi condiţionate de o anomalie cromozomială prezentă

Scanned with OKEN Scanner

exclusiv în gonade. Cea mai mare parte a bărbaţilor subfertili au însă cariotip normal. Doar la cîţiva bărbaţi subfertili cu cariotip XY s-au descoperit în sîngele periferic mozaicuri XY/XYY (Luciani şi colab., 1974).

Studiul premeiozei şi al meiozei nu se înscrie printre metodele obişnuite ale citogeneticii, deoarece materialul de cercetare se obţine greu şi nu aduce decît rareori date suplimentare semnificative. Se consideră mai valoroase cercetările făcute în metafazele spermatogoniale.

★

Recurenţa unei anomalii cromozomiale este un fenomen destul de rar, dar gravitatea ei ne obligă să studiem toate cuplurile care au un risc mai mare de-a avea un copil afectat decît cuplurile normale citogenetic. În această categorie intră, în primul rînd, părinţii care au copii cu sindrom Down, şi apoi părinţii care au născut copii cu monozomii sau trizomii parţiale. În aceste cazuri, riscul recurenţei este variabil.

Există acum posibilitatea de a stabili cu certitudine structura genetică a produsului de concepţie şi implicit de a decide dacă el îşi va continua sau nu evoluţia intrauterină. Pentru aceasta se studiază cariotipul celulelor din lichidul amniotic, obţinut prin amniocenteză transabdominală în cea de-a 14—16-a săptămînă de gestaţie, după localizarea prealabilă a placentei, fie cu hematii marcate, fie prin ultrasunete. Deoarece amniocenteza implică riscuri şi pentru mamă (avort, peritonită,hemoragie) şi pentru embrion, va fi utilizată numai în cazuri perfect justificate.

Sub raport citogenetic există 3 indicaţii majore :

— unul dintre părinţi este purtătorul unei translocaţii echilibrate sau a unei anomalii gonozomiale care nu antrenează sterilitatea ;

— mama are peste 40 de ani (după acest prag riscul de a avea un copil cu sindrom Down este aproape inacceptabil) ;

— embrionul a fost iradiat, împrejurare în care se vor găsi numeroase aberaţii numerice şi structurale.

Studiul citogenetic al embrionului s-a mai recomandat cînd mamele au avut hemoragii în primele două luni de sarcină, apariţia unei hemoragii sugerînd o anomalie embrionară, şi cînd mamele au mai născut prematur un copil malformat. Date fiind riscurile amniocentezei, nu credem că acestea pot fi incluse printre indicaţiile majore.

Contraindicaţii

În toate laboratoarele din lume sînt trimise pentru investigaţie citogenetică cazuri la care nu există nici o anomalie cromozomială sau la care prezenţa unei anomalii are un caracter cu totul întîmplător. În această grupă intră practic toate tulburările cu mod de transmitere mendelean, chiar atunci cînd includ malformaţii somatice — sindromul Marfan, condrodistrofiile, dizostoza cleidocraniană, dizostoza craniofacială, dizostoza mandibulofacială, exostoze multiple ; malformaţii congenitale comune — anomaliile tubului neural, piciorul strîmb congenital, luxaţia congenitală de şold ; anomalii genitale — criptorhidia simplă, hipospadias, epispadias ; sindromul Rokitanky—Küster (aplazia vaginului şi uter bicorn), care constituie doar un simptom dintr-un sindrom condiţionat de o ano-

malie gonozomială; sindromul ovarelor polichistice; tulburări de comportament sexual (homosexualitate, travestism, transexualism). Foarte rar s-au descris bolnavi cu sindrom Klinefelter homosexuali sau travestiţi.

Metode de investigaţie

Datorită numeroaselor investigaţii făcute în ultimii 15 ani a devenit o certitudine faptul că o parte dintre sindroamele malformative sînt expresia unei simple aberaţii cromozomiale. Unele induc tablouri clinice atît de caracteristice încît sînt identificate imediat la naştere (sindroamele de trizomie 21, 13, 18), altele în copilărie sau în preajma pubertăţii (sindromul Turner, sindromul Klinefelter). În asemenea cazuri diagnosticul poate fi pus fără dificultate.

Se va acorda o importanţă deosebită micilor malformaţii şi ori de cîte ori se descoperă o anomalie minoră trebuie făcut un examen sistematic al bolnavului. De pildă, sindromul Turner, atipic, este rareori diagnosticat corect în copilărie. El poate fi bănuit în absenţa malformaţiilor majore, dacă fetiţa are mai multe mici malformaţii, în medie 15, niciodată mai puţin de 6. În cazurile mai puţin clare, examenul urechii externe şi al palmei poate aduce un plus de siguranţă. La 70% dintre copiii cu trizomie 21 se găseşte pe ureche o fosă supranumerară, fosa mongoloidă, rezultat al fuziunii helixului cu antehelixul. Un procent ceva mai mic au linie simiană.

Studiul familiei este de asemenea deosebit de important. Se vor nota:

— locul de naştere al părinţilor, dacă provin sau nu dintr-un izolat, eventualitate care face posibilă existenţa unei consanguinităţi mai mult sau mai puţin îndepărtate;

— vîrsta părinţilor, ştiind că în unele boli cromozomiale există o relaţie între vîrsta mamei şi riscul de a avea un copil citogenetic anormal;

— profesiunea părinţilor, activitatea într-un mediu toxic poate antrena apariţia unor mutaţii sau eventual poate tulbura dezvoltarea embrionului;

— dacă părinţii au fost sau nu iradiaţi înainte de concepţie.

Uneori datele obţinute elucidează natura condiţiei. De pildă, intersexualităţile pot fi condiţionate fie de mutaţii genice: sindromul adrenogenital, hermafroditismul orhitic, fie — o parte dintre pseudohermafroditismele masculine „comune" — de anomalii cromozomiale. Prezenţa altui caz familial orientează diagnosticul.

Malformaţiile pot fi condiţionate şi de factori teratogeni. Se vor căuta toţi agenţii care ar fi putut influenţa dezvoltarea embrionului: medicamente (progestativele de sinteză), virusuri (rubeolic, herpetic, al incluziunilor citomegalice), dar nu trebuie să li se acorde o importanţă excesivă. Cu puţine excepţii, numărul lor — este vorba despre agenţii cert teratogeni — este mic. Dar chiar în cazul în care sindromul malformativ ar putea fi atribuit unui asemenea agent nu se poate exclude întotdeauna şi existenţa unei anomalii cromozomiale.

Scanned with OKEN Scanner

Dermatoglifele, utilizate de mult în medicina judiciară și intens studiate în antropologie, au intrat în medicina clinică odată cu citogenetica. Dermatoglifele se formează în primele săptămîni de viață intrauterină și apoi — cu excepția dimensiunilor — nu se mai modifică. În același timp se constituie și crestele de flexiune palmară și plantară, care nu sînt dermatoglife în accepțiunea strictă a cuvîntului, dar sînt studiate împreună.

Dermatoglifele au fost împărțite în 3 grupe:

1) Crestele de flexiune: brazde prezente la nivelul articulațiilor, degetelor și în palmă. Două creste mari se găsesc la nivelul articulațiilor metacarpo-falangiene.

2) Crestele de tensiune sînt artefacte.

3) Sulci: mici șanțuri separate de proeminențe minuscule. În anumite regiuni ale mîinii dermatoglifele formează configurații particulare.

Clasificarea lor se bazează, conform sugestiei făcute de Galton la sfîrșitul secolului trecut, pe recunoașterea triradiusului (locul de întîlnire a 3 linii, care formează un unghi de aproximativ 120°). Un triradius delimitează deci 3 regiuni distincte, ușor de recunoscut datorită faptului că în fiecare zonă crestele papilare sînt paralele.

În funcție de numărul acestor formațiuni s-au definit 3 tipuri de desene digitale (fig. 21): arcul, care nu are nici un triradius, bucla, care are unul, și vîrtejul, care are două: unul pe fiecare parte a degetului. La rîndul ei, bucla este clasificată în: cubitală și radială, după sensul în care se deschid desenele, de partea cubitală sau radială a mîinii.

Palma este împărțită în 5 zone: hipotenară, tenară, care include și regiunea cuprinsă între degetul mare și primul deget, și 3 zone interdi-

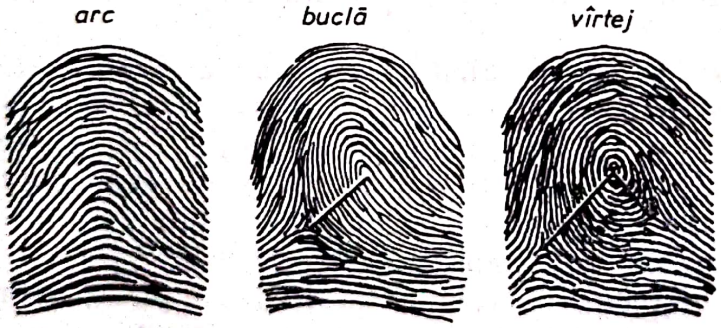


Fig. 21. — Dermatoglife (după Achs și Harper, 1968).

gitale. La baza fiecărui deget se găsește un triradius a cărui deschidere se îndreaptă spre baza degetului. Ele au fost numite a, b, c, d, de la index spre degetul mic (fig. 22). În palmă se găsesc desene similare celor întîlnite pe degete.

Elementul cel mai important al regiunii tenare este triradiusul axilar, denumit triradiusul t, care se găsește de obicei aproape de articulația pumnului. După poziția pe care o ocupă a fost numit t, t′ și t″. Determinarea exactă se face direct în procente față de înălțimea palmei măsurată între pliul articulației pumnului și pliul proximal al degetului mijlociu.

Scanned with OKEN Scanner

Un triradius localizat pînă la 14,9% din distanţă este considerat proximal (t), iar unul situat la peste 40% distal (t''). Între aceste valori triradiusul are o poziţie intermediară (t'). Determinarea se poate face şi indirect, calculînd unghiul pe care îl fac liniile care unesc triradiusul a cu t şi d cu t — unghiul adt. Cînd unghiul are peste 56°, triradiusul t este în poziţie distală (t''), iar cînd are sub 45° este în poziţie proximală (fig. 23).

Pe palmă se găsesc în mod obişnuit 3 creste de flexiune. Destul de rar în populaţia normală, dar frecvent în unele anomalii cromozomiale,

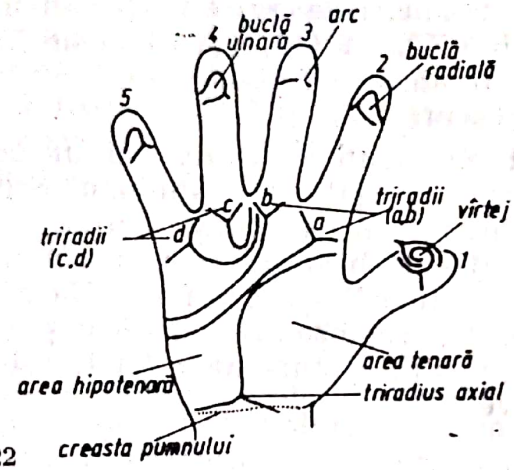


Fig. 22

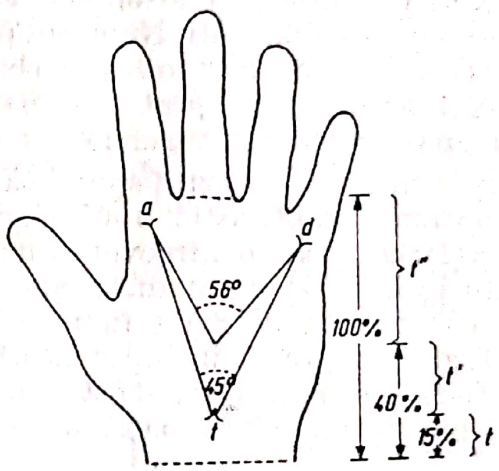


Fig. 23

Fig. 22. — Diagrama regiunilor dermatoglifice ale mîinii (după Achs şi Harper, 1967).

Fig. 23. — Diagrama palmei arătînd poziţia triradiusului axial (t, t', t'') definit prin distanţa de la creasta distală a pumnului sau prin unghiul adt (după Stough şi Seeley, 1969).

cele două linii distale fuzionează şi formează o creastă unică, creasta simiană. Fuziunea poate fi completă sau parţială. Există de asemenea creste de flexiune la nivelul articulaţiilor interfalangiene şi metacarpofalangiene. Variaţiile lor sînt însă mai puţin importante în patologia cromozomilor.

Formaţiuni similare desenelor papilare ale mîinilor există şi pe plante. Obişnuit însă, sînt relatate numai dermatoglifele palmare.

Metode de calcul. Dermatoglifele devin un element util de diagnostic numai dacă sînt cuantificate. Pentru aceasta se calculează numărul total de triradii de pe degete, apoi se numără crestele papilare cuprinse între centrul figurii şi triradius. În cazul arcului,deoarece nu există nici un triradius, numărul de creste este 0. Se obţine astfel numărul total de creste digitale, care este ceva mai mare la bărbat (145) decît la femeie (127). Se calculează apoi poziţia triradiusului t şi se urmăreşte prezenţa sau absenţa crestei simiene.

Rezultatele pot fi interpretate corect numai dacă se ţine seama de variaţiile familiale, sexuale şi rasiale. Chiar în interiorul aceleiaşi populaţii apar variaţii mai mult sau mai puţin importante. De pildă, femeile au mai multe arcuri decît bărbaţii; în Europa frecvenţa aceluiaşi caracter scade de la nord spre sud (Vrydagh-Laoureux, 1968); creasta simiană, întîlnită la majoritatea bolnavilor cu sindrom Down, se observă în procente relativ

mici, de obicei mai puţin de 5% (Penrose, 1963), şi în populaţia generală şi îndeosebi printre copiii care au avut sub 2 000 g la naştere.

Determinismul dermatoglifelor. Se crede, cu un mare procent de probabilitate, că sînt sub controlul mai multor gene (ereditate poligenică). Mediul ambiant are şi el un rol important. Dovada o constituie modificările întîlnite la copiii născuţi din mame care au avut rubeolă la începutul sarcinii.

După părerea lui Penrose (1963), numărul total de creste este influenţat de cromozomii de sex X : 187 — 30x — 12y (x este numărul cromozomilor X şi y numărul gonozomilor Y). Formula lui Penrose este valabilă, în general, pentru bărbaţi. Numărul cel mai mare de creste apare la femeile 45, X (178,6), iar cel mai mic la bărbaţii XXXXY (49,9); la femeile XXX şi XXXX numărul aşteptat este mai mic decît cel găsit.

Foarte rar dermatoglifele sînt absente.

În concluzie, se poate spune că dermatoglifele nu prezintă niciodată un simptom caracteristic unui sindrom ci, aşa cum subliniau Stough şi Seely(1969), doar o „frecvenţă mai mare sau mai mică a unor tipuri întîlnite la indivizii normali, o combinaţie neobişnuită de tipuri normale sau o combinaţie normală în locuri anormale". Aceleaşi modificări ale dermatoglifelor pot fi întîlnite în aberaţii cromozomiale diverse şi chiar la indivizi normali. Dar, dacă sînt studiate alături de celelalte semne clinice pot furniza informaţii sugestive.

Scanned with OKEN Scanner

Cromozomii de sex și patologia gonozomială

Cromozomii de sex și diferențierea sexuală

Este o certitudine că evoluția s-a tradus la nivel fenotipic printr-o creștere a complexității sistemelor structurale și funcționale. Afirmația este valabilă și pentru diferențierea sexuală.

Priviți din punct de vedere strict funcțional, cei 2 cromozomi de sex umani, X și Y, sînt total diferiți. În timp ce Y s-a specializat ca un cromozom masculinizant și a pierdut aproape toate genele somatice (există, după toate probabilitățile, un număr foarte mic de gene care intervin în dezvoltarea somatică), X păstrează, alături de genele sexualizante, numeroase gene nesexualizante. Sub raport filogenetic putem spune că evoluția cromozomului Y s-a terminat.

Istoria cromozomului X este însă mult mai complicată. Inițial, ca și gonozomul Y, era un autozom, care a început să se specializeze în cursul evoluției. Odată cu apariția mamiferelor placentare, evoluția lui s-a oprit sau, în orice caz, nu a mai suferit modificări importante. După părerea lui Ohno (1967—1973), această „înghețare" a fost impusă de două elemente evolutive : acumularea de gene feminizante de-a lungul întregului cromozom și apariția mecanismului de compensare a dozei (vezi Cromatina sexuală).

Supoziția este consolidată de o serie de argumente :

— la marea majoritate a mamiferelor placentare, cromozomul X are dimensiuni similare și conține 5% din totalitatea materialului genetic al unui set haploid ;

— pe cromozomul X al unor specii de mamifere foarte îndepărtate filogenetic se găsesc gene care intervin în aceleași procese metabolice. Astfel, hemofilia A și B, ambele condiționate de gene legate de X, sînt comune omului și cîinelui, iar hemofilia A apare și la cal. O tulburare ereditară gravă, displazia anhidrotică ectodermală, este întîlnită la om și la bovidee, iar deficiența glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei la om, cal, măgar, șoarece și cangur.

În concluzie, cromozomul X pare să fi rămas nemodificat de aproximativ 100 de milioane de ani. Este o observație deosebit de interesantă care ne permite să privim din alt unghi istoria hominidelor și patologia comparată. După descoperirea sa au devenit evidente 3 concluzii : 1) cromozomul X are un rol hotărîtor în evoluția embrionului (nu se cunoaște nici un organism uman constituit numai din autozomi sau din autozomi și cromozom Y) ; 2) în dublă doză asigură feminizarea normală ; 3) include numeroase gene nesexualizante.

Ulterior s-a adăugat un nou element deosebit de important. Deși femeia are mai mult material genetic decît bărbatul — este vorba de genele situate pe cei 2 cromozomi X — și unul și altul au aceeași cantitate de proteine. Acest fenomen are o singură explicație plauzibilă, intervenția unui mecanism care egalizează produsul activității cromozomilor de sex X (vezi regula lui Lyon).

Scanned with OKEN Scanner

Dezvoltarea normală a ovarelor implică prezenţa a 2 gonozomi X. S-au observat cazuri în care un singur X poate iniţia dezvoltarea ovarelor, dar el este insuficient pentru a le asigura evoluţia, ovarele dispărînd în ultimele luni de viaţă intrauterină sau în primii ani ai copilăriei. În mod excepţional s-au întîlnit femei 45,X cu menstruaţie, dar chiar şi atunci menstruaţia încetează după cîteva cicluri. S-au citat, de asemenea, femei fertile, cu aceeaşi anomalie cromozomială. Excepţiile, care ar putea avea diverse explicaţii nu infirmă concluzia anterioară.

Cromozomul X intervine şi în procesul de creştere şi dezvoltare. Femeile cu un singur X au înălţime mică şi numeroase malformaţii somatice. Se pare că genele care controlează creşterea ar fi situate pe braţele scurte ale cromozomului, deoarece absenţa lor antrenează un important deficit de înălţime.

Ceea ce ştim sigur este că pe acest cromozom se găsesc numeroase gene. O parte dintre ele au fost identificate datorită modului lor de transmitere. Localizarea lor a devenit posibilă datorită aberaţiilor structurale. Femeile cu deleţiuni ale braţelor scurte sau lungi, cu izocromozomi X şi cu cromozom X în formă de inel au ovare disgenetice. Aceasta înseamnă că genele sexualizante sînt răspîndite pe toată întinderea cromozomului şi că evoluţia normală a ovarului reclamă prezenţa tuturor genelor care ntervin în transformarea progonadei.

Cromozomul Y este unul dintre cei mai mici cromozomi umani. El are o acţiune masculinizantă, induce apariţia testiculelor şi, consecutiv, virilizarea organelor genitale interne şi externe. Cu neglijabile excepţii, orice embrion XY va deveni un bărbat. El îşi exercită acţiunea indiferent dacă în celulă există unul sau mai mulţi cromozomi X.

După părerea lui Devictor-Vouillet şi colab. (1971), gonozomul Y influenţează şi spermatogeneza. Ipoteza lui a fost generată de observaţia că bărbaţii cu o deleţiune a braţelor lungi au azoospermie. S-ar putea să fie vorba de un sistem poligenic situat la extremitatea distală a braţelor lungi.

Gonozomul Y intervine şi în dezvoltarea somatică, afirmaţie susţinută cu argumente indirecte. Astfel, dacă acest cromozom ar fi inert, atunci indivizii 45, X ca şi cei 46, XY ar trebui să se dezvolte normal. Or, toate organismele 45, X au numeroase malformaţii somatice. Nu se ştie însă cum controlează somatogeneza. S-ar putea ca el să intervină alături de X în cursul embriogenezei. Robert şi Laurent (1969) sugerau că ar putea să aibă o funcţie comparabilă cu cea a celui de-al doilea X la femeie.

Indiferent cum, cromozomul Y pare să influenţeze înălţimea, dezvoltarea psihică şi numărul de creste digitale.

Relaţia dintre înălţime şi Y a fost documentată de studiile făcute printre bărbaţii YY. Aceste studii au arătat că înălţimea medie a bărbaţilor cu un Y suplimentar este de 180 cm, semnificativ mai mare decît a populaţiei căreia îi aparţin şi decît a taţilor şi fraţilor lor. Înălţimile mari nu sînt absente în populaţia generală, dar ele constituie doar un procent foarte mic : 0,5 %. Se pare că înălţimea ar fi controlată de mai multe gene, cu efecte cumulative, situate — este o simplă ipoteză — pe braţele scurte (situaţie similară cu cromozomul X).

Scanned with OKEN Scanner

Cromozomul Y asigură dezvoltarea normală a capacităţilor psihice şi integrarea socială armonioasă (vezi sindromul YY) şi ar diminua numărul de creste digitale.

Dar, detectarea unor gene specifice rămîne o problemă de viitor. S-a discutat foarte mult despre mutaţiile cu transmitere mendeleană (nesexualizante) situate pe cromozomul Y. Este vorba despre ereditatea holandrică. Date ceva mai vechi sugerau existenţa acestor gene şi realitatea lor era „demonstrată" de prezenţa caracterelor la bărbaţi şi de transmiterea lor din tată în fiu. O analiză critică a acestor trăsături, făcută în urmă cu mai mulţi ani de Stern, a impus concluzia că ele sînt condiţionate de mutaţii situate pe autozomi. Cu o singură excepţie, gena pentru hipertricoza urechilor.

În concluzie, se poate afirma că gonozomul Y are puţin material genetic activ.

Localizarea genelor are încă un caracter ipotetic. Studiul puţinelor cazuri de aberaţii structurale sugerează următoarele succesiuni ale genelor :

— pe braţele scurte s-ar găsi genele care controlează diferenţierea sexuală ;

— pe braţele lungi, în vecinătatea imediată a centromerului, s-ar situa genele care controlează activitatea funcţională a gonadelor ;

— pe braţele lungi, în porţiunea distală, spre telomere, ar fi genele care controlează spermatogeneza ;

— la extremitatea braţelor lungi s-ar găsi genele care participă la realizarea deplină a gonadelor.

Pornind de la aceste date ne întrebăm dacă într-adevăr există un segment omolog pe X şi Y. În literatura genetică clasică realitatea acestei regiuni părea neîndoielnică. Faptele recente pun însă sub semnul îndoielii validitatea ideii. Îndoiala este generată de două observaţii :

— în cursul meiozei testiculare toate perechile de autozomi formează bivalenţi. Cromozomii X şi Y, nu. Ei se asociază terminal.

— ereditatea parţială legată de sex, condiţionată, se presupune, de gene situate în regiunea omologă, nu poate fi clar diferenţiată de ereditatea autozomală.

Cromozomii de sex condiţionează astfel d i f e r e n ţ i e r e a s e x u a l ă . Urmărită pe diagrama evoluţiei ontogenetice, sexualitatea organismului se înscrie ca un proces cu o serie de particularităţi :

— organismul se sexualizează progresiv, din aproape în aproape ;

— evenimentele sexualizante au loc în anumite momente (etapele sexualizării), precis situate în timp. Sexualizarea începe odată cu amfimixia şi se termină după pubertate ;

— sexualizarea operează numai pe anumite elemente ale organismului, elemente sexualizabile ;

— structurile sexualizabile, înainte de a fi modelate ca masculine sau feminine (unisexuat) sînt, structural şi ca potenţial evolutiv, ambivalente, putînd evolua într-un sens sau altul.

I-a etapă a procesului de sexualizare este *formarea sexului genetic*. Are loc în momentul amfimixiei, cînd setul cromozomial al ovulului (22 A + X) se uneşte cu cel al spermatozoidului (22 A + X sau 22 A + Y). Rolul definitor al sexului genetic sau cromozomial revine spermatozoidului ;

Scanned with OKEN Scanner

purtătorul de X formează un ou femel (44 A + XX), purtătorul de Y un ou mascul (44 A + XY). Prin diviziune ecuațională, toate celulele organismului vor fi definite cromozomial ca mascule (XY) sau ca femele (XX).

— A II-a etapă este *formarea gonadei*. Gonada unisexuată se diferențiază din progonadă, formațiune cu structuri potențial ambosexuale: corticale și medulare.

În cazul unei structuri gonozomiale XX din progonadă se dezvoltă corticala care se diferențiază ca ovar; în cazul unei structuri gonozomiale XY din progonadă se dezvoltă medulara care se diferențiază ca testicul. Procesul de diferențiere unisexuală a gonadei începe către a 45-a zi și se termină la sfîrșitul celei de-a II-a luni a vieții embrionare.

— A III-a etapă este *diferențierea unisexuată a organelor genitale interne* (O.G.I.). Inițial O.G.I. sînt ambosexuale: ducte Wolff și Müller situate perechi de fiecare parte a liniei mediane. Ele se dezvoltă paralel pînă la sfîrșitul lunii a II-a, cînd începe diferențierea lor unisexuată. Procesul este diferit la femelă de mascul.

La femelă, diferențierea O.G.I. se face pe seama ductelor mülleriene din care se formează: pavilionul trompei, trompa, uterul și partea superioară a vaginului. Ductul wolffian dispare probabil prin autoliză.

La mascul, diferențierea O.G.I. se face pe seama ductelor wolffiene din care se formează: epididimul, ductele deferente și vezica seminală. Ductele mülleriene dispar probabil prin autoliză.

Unisexualizarea O.G.I. începe către sfîrșitul lunii a II-a și este perfectată către sfîrșitul lunii a III-a.

— A IV-a etapă este *diferențierea unisexuată a organelor genitale externe* (O.G.E.). Pînă în luna a III-a, O.G.E. sînt ambosexuale, fiind reprezentate prin trei muguri genitali perineali: unul median și doi laterali care circumscriu deschiderea sinusului urogenital.

Diferențierea O.G.E. în sens feminin se face prin oprirea în dezvoltare a mugurelui median din care se diferențiază clitorisul, formarea labiilor mici și a labiilor mari din mugurii laterali, ambele formațiuni circumscriind orificiile perineale ale meatului și vaginului.

Diferențierea O.G.E. în sens masculin se face prin dezvoltarea mugurelui median care devine organ penian și a mugurilor laterali care dau naștere sacilor scrotali ce fuzionează. Sinusul urogenital dispare, dar ductele urinare și cele genitale împrumută un tract comun, uretra, care se deschide la extremitatea glandului.

Diferențierea unisexuată a organelor genitale externe este terminată la sfîrșitul lunii a V-a.

— A V-a etapă este *diferențierea sexuală neuro-comportamentală*. Are loc probabil perinatal. În centrii nervoși specializați se hotărăște comportamentul mascul sau femel ca și modul de secreție a LH-ului: continuu în „modelul mascul", cu pic-uri în „modelul femel".

— A VI-a etapă este *sexualizarea pubertară*, o etapă complexă, care se desfășoară între 14 și 16 ani și în care organismul își completează norma de sexualizare.

La femeie se dezvoltă sînii, apar și se perpetuează ciclic menstrele, se dezvoltă și se depune după o topografie caracteristică țesutul adipos etc.

Scanned with OKEN Scanner

La bărbat se îngroaşă vocea, se dezvoltă organele genitale externe, apare pilozitatea caracteristică, se dezvoltă musculatura etc.

Factorii care dirijează procesul de sexualizare. Rolul gonozomilor în diferenţierea gonadei este demonstrat *ipsi facto* : în cazul cuplului XX, din progonadă se dezvoltă ovar, în cazul cuplului XY, din progonadă se dezvoltă testicul. Modul în care intervin gonozomii în diferenţierea gonadei este încă ipotetic.

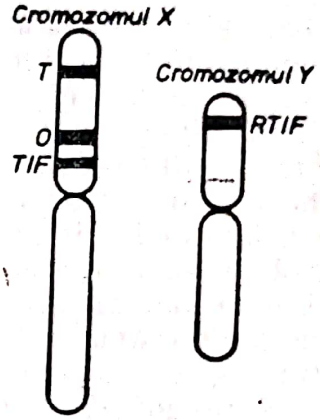


Fig. 24. — Cartografia genelor diferenţierii sexuale (după Boczkowsky şi Hamerton, din Fournier şi colab., 1976). T, gena diferenţierii testiculare ; O, gena diferenţierii ovariene ; TIF, „Testicle inhibiting factor" ; RTIF, „Releasing TIF".

Conform ipotezei clasice, diferenţierea gonadei ar fi condiţionată de gene specifice, sexualizante, situate pe cei 2 cromozomi de sex.

Locul acesteia a fost luat de ipoteza lui Hamerton (1968), în spiritul căreia genele masculinizante se găsesc pe gonozomul X, pe care se găseşte o genă inhibitoare-TIF („Testicle inhibiting factor"). În absenţa gonozomului Y, gena masculinizantă este reprimată şi spontan intră în funcţiune gena feminizantă. În foliculi se diferenţiază blastomul comun paramezonefrotic şi începe sinteza estrogenilor. Gonozomul Y are o genă specifică RTIF („Releasing TIF"), care dereprimă gena TIF. În acest caz, are loc diferenţierea testiculului, care iniţiază sinteza androgenilor (fig. 24).

Diferenţierea gonadală ar fi astfel controlată de un sistem de gene structurale şi reglatoare situate pe cei 2 cromozomi de sex.

Ohno (1971) a mers şi mai departe. El considera că nu există gene masculinizante şi feminizante, ci un singur sistem care poate acţiona sau nu. Cînd există gonozomul Y, el deprimă sistemul şi începe să funcţioneze asigurînd sinteza hormonilor androgeni. Cînd gonozomul Y lipseşte, sistemul rămîne blocat, gonada primitivă se dezvoltă şi sintetizează estrogeni. Şi această ipoteză a căzut.

Acum este admisă noua teorie formulată de Ohno (1976), după care gonozomul Y are un rol extrem de limitat : iniţiază dezvoltarea testiculului prin intermediul unei substanţe specifice prezente pe suprafaţa celulelor germinale primordiale. Datorită acestei substanţe de recunoaştere, celulele somatice ale crestei gonadale încep să se diferenţieze în celule Sertoli şi celule interstiţiale, care produc testosteron. După toate probabilităţile, substanţa de recunoaştere ar fi un antigen : H — Y (de histocompatibilitate Y). Din momentul în care gonada produce testosteron diferenţierea sexuală este controlată exclusiv de acest hormon, indispensabil pentru formarea epididimului, a canalelor deferente şi a veziculelor seminale. Testosteronul

nu acţionează însă direct asupra genelor, ci prin intermediul unei molecule complexe capabilă să recunoască şi testosteronul şi genele din organele-ţintă, mai exact să activeze operatorul şi acesta să pună în funcţie genele structurale. Consecutiv, celulele-ţintă încep să producă cîteva zeci de proteine — în cea mai mare parte enzime. Funcţionalitatea genelor este condiţionată de cantitatea de testosteron. La femei, concentraţia este slabă şi ca atare puţinele molecule-receptor se vor lega de testosteron, vor intra puţine gene în funcţie şi celula moare sau rămîne într-o stare de neinducţie.

Aşa cum remarca Ohno, masculinitatea sau feminitatea se reduc la inducţia sau neinducţia unei proteine-receptor specifice, iar gena care asigură sinteza receptorului proteic este cea care condiţionează sexul. Ea este situată pe cromozomul X.

Momentul intervenţiei gonozomilor în diferenţierea gonadei este, de asemenea, incert. Gonada nediferenţiată este constituită din celule germinale primordiale şi din celule somatice. Celulele germinale nu par să joace rol în diferenţierea gonadei — progonada îşi continuă evoluţia chiar în absenţa lor ; va fi testicul sau ovar, dar va fi incapabil să genereze gameţi. Putem presupune deci că diferenţierea gonadei este condiţionată de structura genetică a elementelor somatice. Diferenţierea ovarului din corticala progonadei şi a testiculului din medulară s-ar realiza prin intermediul unor produşi chimici ; corticala ar secreta cortexină, care ar favoriza dezvoltarea cortexului şi involuţia medularei ; medulara ar produce medularină, care ar induce evoluţia medularei şi dispariţia zonei corticale. Această ipoteză a circulat mai mult de două decenii în embriologie şi endocrinologie. Totuşi, se pare că nu este corectă. Gropp şi Ohno (1966), folosind posibilităţile histochimiei, au ajuns la concluzia că progonada este constituită dintr-un blastom comun, a cărui evoluţie este condiţionată de cromozomii de sex. În cazul unei constituţii XY, către săptămîna a 7-a începe transformarea celulelor blastomului în celule interstiţiale (celule care în testicul produc androgeni). În cazul în care sexul genetic este XX, procesul de transformare începe o săptămînă mai tîrziu şi are drept rezultat formarea celulelor foliculare. Totul ar fi o problemă de timp.

Factorii care intervin în etapele următoare ale sexualizării (sexualizarea organelor genitale interne şi externe) sînt deduşi din experienţele lui Jost, devenite clasice. În rezumat ele stabilesc următoarele :

— În absenţa gonadei embrionare, indiferent de sexul genetic, tractul genital intern şi cel extern se structuralizează *spontan* în *sens feminin*.

— Masculinizarea acestor structuri necesită prezenţa unui testicul embriofetal competent, care operează printr-un dublu proces : opunîndu-se tendinţei spontane spre feminizare şi activînd evoluţia structurilor în sens masculin. Fiecare testicul operează omolateral şi este necesară elaborarea unor principii specifice ; principiul wolffian — de stimulare a diferenţierii ductului wolffian ; principiul antimüllerian — de involuţie a ductului müllerian şi principiul virilizant — de masculinizare a sinusului urogenital şi a organelor genitale externe.

— Sexualizarea neurocomportamentală recunoaşte un proces asemănător, după cum o dovedesc numeroase cercetări (Pfeiffer, Gorski, Barraglough, Harris etc.) ; spontan ea se diferenţiază în sens feminin, în timp ce masculinizarea necesită prezenţa hormonilor testiculari.

Scanned with OKEN Scanner

— Sexualizarea pubertară este activă pentru ambele sexe : feminizarea pubertară necesită secreţia estrogenică şi progesteronică a ovarului, masculinizarea, secreţia testosteronică a testicului.

Dar şi sexualizarea postgonadală pare să se efectueze tot prin intermediul gonozomilor de sex : în absenţa hormonilor masculinizanţi sînt activi numai determinanţii feminini ai gonozomului X din celulele structurale sexualizabile ; în prezenţa hormonilor masculinizanţi, determinanţii feminini sînt inhibaţi şi devin activi determinanţii masculinizanţi.

În ceea ce priveşte sexualizarea feminină, rolul ovarului apare pasiv pe perioada sexualizării O.G.I., a O.G.E. şi a sexualizării neurocomportamentale ; aceste structuri se sexualizează spontan în sens feminin. Ovarul devine însă necesar sexualizării feminine pubertare.

Sexualizarea masculină se realizează însă printr-un efort continuu al factorilor masculinizanţi elaboraţi de către testicul, care pe tot timpul evoluţiei organismului direcţionează şi întreţine sexualizarea masculină.

Cromatina sexuală (Cromatina x)

La începutul secolului, Cajal a descoperit o mică formaţiune paranucleolară în neuronii cîinelui, nebănuind că este expresia celulară a dimorfismului sexual. Această concluzie a venit 40 de ani mai tîrziu. În 1949, Barr şi Bertram au redescoperit formaţiunea în neuronii pisicilor femele ; la masculi era absentă. Corpusculul a fost numit iniţial satelit nucleolar. Barr (1951) a remarcat că formaţiunea este frecvent întîlnită pe faţa internă a membranei nucleare şi de aceea denumirea iniţială a fost înlocuită cu cea de cromatină sexuală. În aceeaşi perioadă, tot Barr şi Bertram au observat că există un dimorfism sexual şi în celulele ganglionului simpatic uman. În 1953, Moore descoperea cromatina sexuală în biopsiile de piele. Şi odată cu aceasta, „cromatina sexuală devine o parte a geneticii umane" (Mittwoch, 1967).

Cromatina sexuală este o formaţiune triunghiulară sau plan convexă, cu diametrul de aproximativ 0,7 —1,2 μ şi poate fi situată oriunde în citoplasmă. De cele mai multe ori are baza lipită de suprafaţa internă a membranei nucleare şi vîrful îndreptat spre centrul nucleului ; ceva mai rar este foarte aproape de nucleol. Ea poate fi uneori confundată cu diverse formaţiuni intranucleare denumite cromocentri. Aceştia au însă dimensiuni mai mici şi contururi mai puţin bine definite. Pentru a se evita orice confuzie se consideră cromatină sexuală numai formaţiunea lipită de membrană. Această localizare nu este întîmplătoare. S-a stabilit că există o corelaţie între poziţia cromatinei sexuale şi cea a cromozomului X.

Cu excepţia oposumului, la care cromatina sexuală este prezentă la ambele sexe, la toate celelalte mamifere este o caracteristică feminină.

În mod obişnuit este studiată în epiteliul bucal şi mult mai rar în cel vaginal sau în amnios. Cromatina sexuală apare în stadiile timpurii ale embriogenezei, între ziua a 12-a şi a 16-a a perioadei de gestaţie. La femeia normală, în celulele epiteliului bucal variază în limite foarte mari, între 28 şi 80% (Hienz, 1971) sau chiar între 20 şi 96% (cu o medie de 80%) (Klinger, 1966). Noi am întîlnit rareori valori peste 30 —40%.

Scanned with OKEN Scanner

În mod obișnuit, frecvența oscilează între 20 și 30%. Indiferent de sexul fenotipic sau genital, indivizii cu asemenea frecvențe se numesc cromatin-pozitivi.

La bărbatul normal, cromatina sexuală este absentă (indivizi cromatin-negativi). Frecvența ei depășește rar 1—2%, iar dacă este peste 3—5%, aceasta se datorește unei erori de interpretare: formațiuni nespecifice au fost considerate corpusculi Barr. Frecvențele de 5—10% sînt greu de interpretat, deoarece deseori ele sînt expresia unui mozaic cromozomial. Spunem *deseori* pentru că într-un număr de cazuri, deși s-au făcut culturi din țesuturi diverse, nu s-au descoperit două linii celulare.

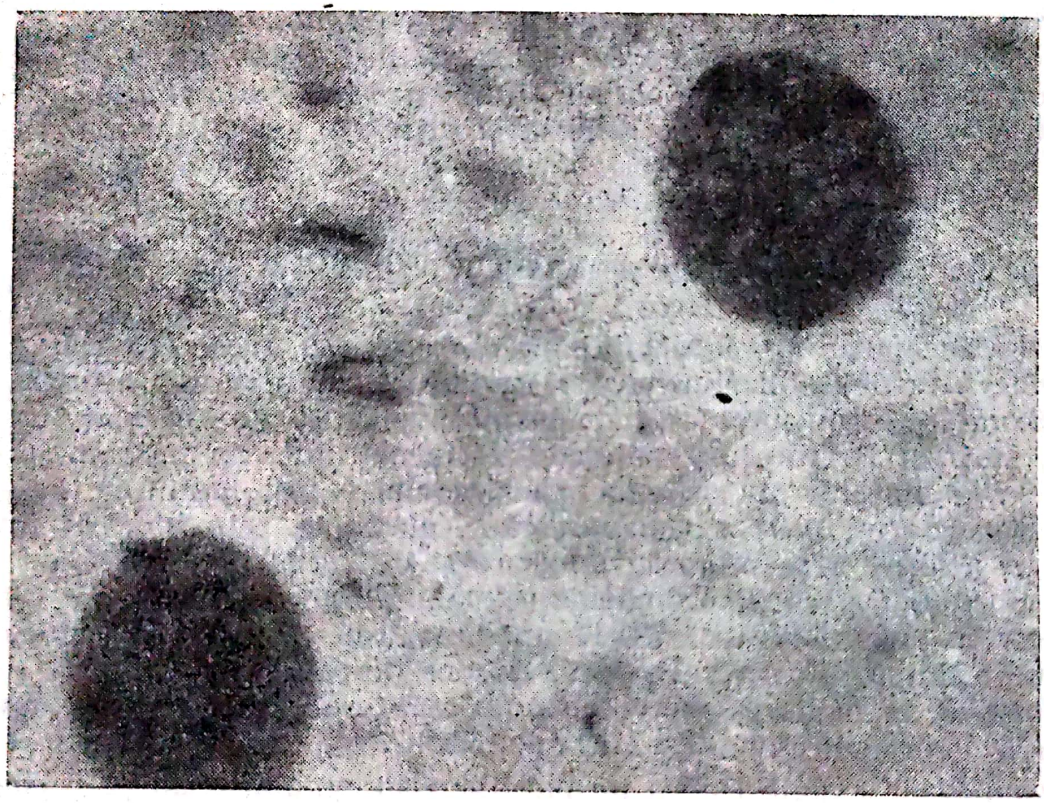


Fig. 25. — Celulă cu doi corpusculi cromatinieni.

La femeia normală există o singură formațiune. La bărbații cu 2 cromozomi X — 46,XX sau 47,XXY — apare de asemenea o singură formațiune. Această observație a dus la concluzia, larg confirmată ulterior, că numărul acestor formațiuni este egal cu numărul cromozomilor X — 1, de unde se poate deduce că femeile cu XXX au două formațiuni (fig. 25), iar cele cu 48, XXXX au 3. Indivizii cu un singur X, indiferent dacă au 45, X; 46, XY sau 47, XXY sînt cromatin-negativi. Dar, în organismele cu XXX, nu toate celulele au două formațiuni, unele nu au nici una, iar altele au una și altele două. Frecvența celor trei tipuri variază de la un individ la altul și de la un laborator la altul. Barr (1966) a găsit următoarele frecvențe medii, la femeile XXX și la bărbații XXXY: 28% dintre celule nu aveau cromatină, 45% aveau una și 27% aveau două. La femeile XXXX și la bărbații XXXXY, 24% erau cromatin-negative, 27% aveau o formațiune, 28% aveau două și 21% aveau trei. Regula este valabilă pentru organismele diploide.

Scanned with OKEN Scanner

În celulele poliploide, numărul formaţiunilor cromatiniene depinde de numărul seturilor cromozomiale, conform formulei lui Harnden:

$$B = X - P/2.$$

în care: B = numărul maxim al formaţiunilor,
X = numărul cromozomilor X,
P = numărul seturilor haploide; în celulele tetraploide XXXX apar două, în cele octoploide, patru. Bărbaţii tetraploizi XXXY, conform aceleiaşi reguli, nu au nici o formaţiune (2 —(4/2) = 0).

Dimensiunile cromatinei sexuale pot fi influenţate de diverşi factori de mediu. Astfel, unele antibiotice — tetraciclină, penicilină etc. ar reduce dimensiunile formaţiunii, dar modificarea are un caracter temporar. Singurele modificări importante sînt condiţionate de aberaţiile gonozomiale. Astfel, în cazurile în care există o deleţiune a braţelor lungi sau scurte, eventual şi a unora şi a altora, dimensiunile sînt similare sau mai mici decît la indivizii normali. Bolnavii cu izocromozomi pentru braţele lungi ale aceluiaşi cromozom au în unele celule o formaţiune ceva mai mare decît a indivizilor cu cromozom X normal. Deseori însă se observă şi la indivizii normali variaţii destul de mari.

✧

În 1954, Davidson şi Smith au demonstrat că există formaţiuni specifice şi în polimorfonucleare. În cazul în care cromatina sexuală este pozitivă, un număr mic de polimorfonucleare prezintă o formaţiune tipică, numită — datorită formei sale — *drumstick* („băţ de tobă") sau „nodul de sex".

Această formaţiune, rotundă sau ovoidă, este constituită dintr-un „cap" cu diametrul de aproximativ 1,5 μ prins printr-un filament subţire de unul dintre lobii nucleului (fig. 26). Este intens colorată. La femeile normale şi la bărbaţii cu 2 X apare încă un tip de apendice, *nodulul sesil*, constituit dintr-un cap cu dimensiuni similare drumstick-ului. Deoarece nu are filament, se leagă direct de nucleu. Nodulii sesili sînt consideraţi „drumstick-uri incomplet dezvoltate".

În nucleii neutrofilelor pot apărea şi alte formaţiuni, mai mult sau mai puţin similare cu cele descrise pînă acum, care nu sînt însă specifice. După Hienz (1971), ele se deosebesc de drumstick-uri prin: dimensiuni, formă şi intensitatea colorației.

— „Small club" (bastonaşe mici) sînt drumstick-uri reduse. Se identifică uşor prin dimensiunile capului sub 1 μ, prin faptul că au o formă mai puţin bine conturată şi se colorează mai slab. Recunoaşterea corectă a acestor formaţiuni este deosebit de importantă, deoarece ele apar relativ frecvent la ambele sexe şi chiar mai des la bărbaţi decît la femei.

— „Tag" (şireturi), întîlnite la ambele sexe, se recunosc uşor prin dimensiunile mari ale filamentului.

— „Rachetele" seamănă foarte bine cu drumstick-urile. Singura deosebire o constituie centrul „capului", care este mai slab colorat. Se întîlnesc îndeosebi la femeile normale, dar rar pot fi observate şi la bărbaţi.

— „Lobii minori", formaţiuni mici cu dimensiuni similare sau deseori mai mari decît ale drumstick-urilor, unite prin două filamente de lobii nucleului.

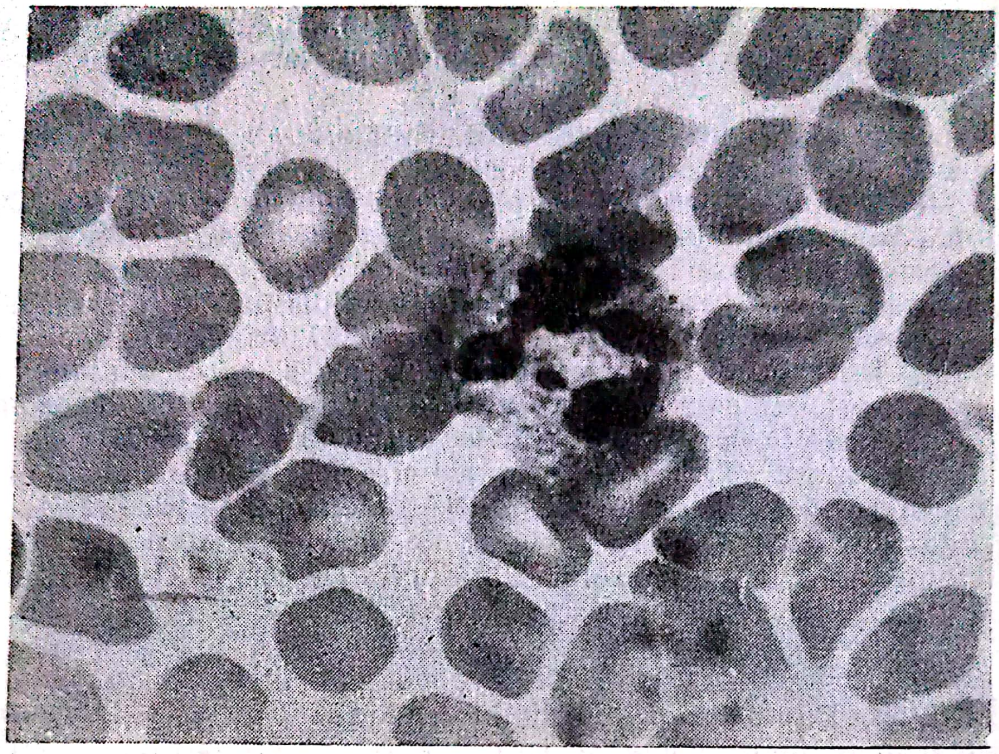


Fig. 26. — Polimorfonucleare cu un nodul de sex.

Interpretare. Se numără numai drumstick-urile întîlnite la 500 de polimorfonucleare neutrofile. Pentru mai multă siguranţă numărul poate fi crescut pînă la 1 000 sau chiar 1 500. La bărbaţi, drumstick-urile sînt absente sau excepţional de rare. La femeile normale frecvenţa lor este de 7/500 sau chiar mai mult. Foarte greu de interpretat sînt cazurile limită 1—2/500. Este preferabil ca aceste cazuri să fie investigate şi citogenetic deoarece pot fi expresia unui mozaic.

Pornind de la premisa că drumstick-urile şi nodulii sesili sînt un atribut al femeilor, iar „small club" şi „tag-urile" al bărbaţilor, Kosenow (1956), Kosenow şi Scupin (1959) au propus următoarea formulă :

$$Q = \frac{A + B}{C}$$

în care : A = numărul de „drumstick"-uri la 500 de neutrofile,
B = numărul de noduli sesili la 500 de neutrofile,
C = numărul de „small club" şi „tag-uri" la 500 de neutrofile.

La femei, Q = 0,4 sau mai mult, iar la bărbaţi este mai mic. Numărul creşte la femeile cu 46,X,i (Xq).

Se pare că frecvenţa drumstick-urilor ar fi influenţată de factori diverşi : de numărul lobilor celulelor polimorfonucleare — cu cît numărul lobilor este mai mare cu atît este mai mare frecvenţa drumstick-urilor — şi de factori hormonali. În cursul ciclurilor menstruale incidenţa scade

(Caratzali şi colab., 1957), iar după administrarea de ACTH şi insulină creşte (Caratzali şi Phleps, 1958).

Drumstick-urile sînt echivalentul cromatinei sexuale şi au deci aceeaşi semnificaţie. Ele sînt prezente la femeile 46, XX şi la bărbaţii 47, XXY şi sînt absente la indivizii cu un singur cromozom de sex X — bărbaţi normali, femeile cu sindrom Turner.

Există însă şi diferenţe importante între cromatina sexuală şi drumstick-uri. Astfel, în timp ce între numărul cromozomilor X şi al formaţiunilor cromatiniene există o relaţie clară şi certă, este discutabil dacă această relaţie este valabilă şi în cazul drumstick-urilor. De pildă, la femeile XXX incidenţa drumstick-urilor este mai mică decît cea găsită la femeile normale (Mittwoch, 1963). Apoi, numărul polimorfonuclearelor cu 2 noduli de sex este excepţional de mic 1/2 000 (Maclean, 1962), aşa încît în poligonozomii studiul drumstick-urilor aduce informaţii cu valoare limitată. Apoi, drumstick-urile nu reflectă variaţiile dimensionale — anomaliile cromozomilor X (în măsura în care acest fenomen este sigur), deşi din cînd în cînd s-au descris femei cu izocromozom X pentru braţele lungi cu drumstick-uri de dimensiuni mai mari decît cele normale şi femei cu deleţiuni X mari sau mici cu drumstick-uri de dimensiuni reduse. În sfîrşit, din motive neclare, bărbaţii cu Y lung au drumstick-uri mici. În practică, apendicii leucocitari se studiază destul de rar.

Semnificaţie. În toate celulele în care există mai mulţi cromozomi X, numai unul singur este activ. Toţi ceilalţi se inactivează curînd după fertilizare, se condensează şi formează cromatina sexuală. Inactivarea are un caracter întîmplător. Ulterior, în toate celulele-fiice se va inactiva acelaşi cromozom, fie matern, fie patern, asigurînd şi bărbaţilor şi femeilor aceeaşi cantitate de material genetic activ. Aşa se întîmplă în cazurile în care toţi cromozomii X sînt structural normali. În ipoteza în care unul dintre ei este anormal, acesta se va condensa. Aceasta este teoria lui M. Lyon.

Studiul cromatinei sexuale poate fi folosit ca metodă de rutină în toate cazurile în care se suspectează existenţa unei anomalii cromozomiale. Ea singură ne permite să apreciem numărul cromozomilor X şi niciodată pe cel al gonozomilor Y. Dar nu putem detecta mozaicurile. Se cunosc numeroase cazuri în care limfocitele aveau o anumită structură gonozomială şi fibroblastele alta (rezerva este valabilă şi pentru determinarea cariotipului într-un singur ţesut). Rezultatul trebuie interpretat în funcţie de datele clinice.

Corpusculul F (Cromatina y)

În 1970, Pearson şi colaboratorii au remarcat că nucleii celulelor indivizilor cu un cromozom Y prezintă în lumină ultravioletă, după colorare cu chinacrină, un punct intens luminos — corpusculul F, situat central, paracentral sau periferic, adiacent membranei nucleare. Diametrul său variază între 0,25 şi 1 μ.

Corpusculul F este observat într-un procent variabil de nuclei (fig. 27). Frecvenţa depinde, se pare, de tehnica folosită. După Pearson,

el este prezent în 25—50% dintre nuclei, iar după Majewski şi colab. (1971) pînă la 80%. În 10—20% dintre nuclei apare o dublă structură. Cele două formaţiuni sînt mai mici, situate aproape una de alta, distanţa dintre ele nedepăşind decît odată sau de două ori diametrul corpusculului. Rareori se remarcă 3 sau 4 puncte fluorescente mici, situate unul lîngă celălalt (Majewski şi colab., 1971).

Fig. 27. — Nuclei din celule amniotice cu corpusculul F (colorare cu chinacrină) (după Caspersson şi colab., 1972).

La bărbaţii YY există 2 corpusculi F bine definiţi. Ei nu pot fi confundaţi cu structurile duble deoarece întotdeauna se găsesc la mare distanţă unul de celălalt. S-a observat că 20—70% dintre nuclei au 2 corpusculi şi numai 10—20% doar unul. La bărbaţii cu cromozom Y de dimensiuni reduse, corpusculul F este foarte mic; în cazuri extreme — Y neobişnuit de mic — poate fi absent. Este greu de spus însă dacă este vorba de o variantă normală sau de un cromozom cu deleţiuni (Borgaonkar şi Mc Kusick, 1971). La indivizii cu Y, incidenţa este mult mai mare.

În celulele femeilor normale, formaţiunea este întotdeauna absentă. Rămîne discutabilă prezenţa la femei a unei formaţiuni similare, într-un procent foarte mic: 1—4.

Corpusculul F este căutat în celulele din mucoasa bucală, leucocite şi spermatozoizi; pentru cercetările de rutină se preferă celulele epiteliului bucal. Interpretarea nu ridică de obicei probleme deosebite, rezultatul putînd fi alterat doar de prezenţa bacteriilor fluorescente.

Semnificaţia corpusculului F este bine cunoscută. El corespunde cromozomului Y. Numărul formaţiunilor este direct proporţional cu cel al cromozomilor Y. Prezenţa unui singur corpuscul sau a dublei structuri pare să fie condiţionată de ciclul celular. Un singur corpuscul apare în celulele care se găsesc în faza G sau în S timpurie, iar dublele structuri în celulele care se găsesc la sfîrşitul fazei S sau în faza G_2. Dublul punct ar corespunde celor două braţe lungi ale cromozomului Y.

Formarea corpusculului F se datoreşte fixării preferenţiale a fluorocromului pe braţele lungi ale cromozomului Y. Mecanismul fixării rămîne incert.

În mod obişnuit, natura celor 2 cromozomi de sex poate fi stabilită prin cercetarea separată a cromatinei sexuale şi a corpusculului F.

Dallapiccola (1971) a recomandat studiul apendicilor leucocitari — — a drumstick-urilor — în lumină fluorescentă, după colorare cu china-

crină. Drumstick-urile apar numai la indivizii cu 2 cromozomi X. Dacă există şi un cromozom Y apare şi corpusculul F.

Prin analiza celor două caractere se poate presupune structura gonozomială (tabelul nr. 5).

Tabelul nr. 5

Numărul şi dimensiunile drumstick-urilor şi corpusculul F în funcţie de complementul cromozomial (după Dallapiccola, 1971)

Cariotip	Nr. drumstick-urilor	Nr. corpusculilor F
46, XX	1	—
45, X	0	—
46, X, i(Xq)	1(mare)	—
46, X, r(X)		—
46, XXq—	1(mic)	
46, XXp—		
47, XXX	1—2	—
48, XXXX	1—2—3	—
46, XY	—	1
46, XY(Y lung)	drumstickuri mici	1(mare)
47, XYY	0	1—2
47, XXY	1	1
48, XXYY	1	1—2
48, XXXY	1—2	1
49, XXXXY	1—2—3	1
49, XXXYY	1—2	1—2

Avînd în vedere că numărul drumstick-urilor este egal cu numărul cromozomilor X—1 (cu rezervele menţionate mai înainte) şi că numărul corpusculilor F este egal cu numărul cromozomilor Y, natura cromozomilor de sex poate fi stabilită conform formulei:

$$(nD + 1) + (nF),$$

în care: nD = numărul drumstick-urilor într-o celulă,
nF = numărul corpusculilor F.

Hermafroditisme

Generalităţi. Procesul de sexualizare, prin particularităţile sale, implică o serie de posibilităţi patologice, capabile să determine tulburări mai mult sau mai puţin grave ale sexualizării. Dintre acestea, mai plină de consecinţe patologice este aceea că: orice element sexualizabil înainte de a deveni unisexuat este ambosexual. Sexualizarea anormală carac-

Scanned with OKEN Scanner

terizată prin coexistenţa elementelor masculine şi feminine în acelaşi organism, defineşte hermafroditismele.

Fenomene de intersexualitate pot apărea la nivelul oricărui element sexualizabil al organismului.

a) *Intersexualităţile la nivelul cromozomilor de sex* pot îmbrăca diferite aspecte :

— Mozaicismul gonozomial de tipul XX/XY, care presupune existenţa simultană în organism a determinanţilor cromozomiali de sex masculin şi feminin.

— Trigonozomia de tipul XXY, care poate fi alcătuită din dublete gonozomiale de tip feminin şi de tip masculin XX/XY.

— Chiar într-o formulă gonozomială normală de tipul XY, gonozomul Y poate fi anormal şi astfel nu-şi îndeplineşte rolul de represor complet al factorilor feminizanţi de pe gonozomul X.

— De asemenea, într-o formulă gonozomială aparent normală XX pot exista mutaţii genice ale gonozomului X şi, prin inactivare întîmplătoare, acelaşi ţesut sau organ este alcătuit din linii normale şi linii anormale (în care X-ul activ este purtătorul unei mutaţii care tulbură procesul de sexualizare).

b) *Intersexualităţile la nivelul gonadei* pot îmbrăca diferite forme :

— Intersexualităţi gonadale morfo-funcţionale : organismul dezvoltă simultan şi structuri ovariene şi structuri orhitice, ambele gonade fiind hormonogenetic funcţionale. Cele două gonade pot fi incluse în acelaşi organ (ovotestis) sau pot fi separate, fie în aceeaşi parte, fie ovarul de o parte şi testiculul controlateral.

— Intersexualităţi gonadale funcţionale : gonada structural este unisexuată, ovar sau testicul, dar secretă hormoni ambosexuali.

— Tumori gonadale de tip embrionar în care se disting structuri evocatorii atît pentru testicul, cît şi pentru ovar.

— Formaţiuni insolite care apar în unele testicule disgenetice sub forma unor structuri asemănătoare foliculului primordial şi care sînt considerate ca fenomene de intersexualitate (Ionescu şi colab., 1972).

c) *Intersexualităţile la nivelul organelor genitale interne* sînt caracterizate prin coexistenţa derivatelor mülleriene şi wolffiene în cele mai variate combinaţii : derivate din cele două ducte de ambele părţi ; ducte mülleriene de o parte şi wolffiene controlateral ; ducte mülleriene şi wolffiene de o parte şi derivate exclusiv mülleriene sau exclusiv wolffiene controlateral.

— Absenţa oricărei formaţiuni de tract genital intern, bi- sau unilateral, poate fi considerată de asemenea ca fenomen de intersexualitate.

d) *Intersexualităţile la nivelul organelor genitale externe* se manifestă prin prezenţa de elemente împrumutate „modelului masculin" cu elemente împrumutate „modelului feminin". Aspectul lor acoperă o gamă largă de posibilităţi interpuse între două extreme : feminine, dar cu hipertrofie clitoridiană, masculine, dar cu hipospadias penian. Între aceste două extreme se interpun forme mai apropiate de tipul feminin sau mai apropiate de cel masculin, balansînd în jurul unei forme centrale de hermafroditism perfect, cu labioscrotum şi clitoris peniform, care se asociază cu tulburări de sexualizare ale sinusului urogenital.

Scanned with OKEN Scanner

În funcţie de intensitatea malformaţiilor s-au făcut mai multe clasificări. Astfel, Prader (1954) şi Overzier (1963) au propus o clasificare în 5 „tipuri"; Guinet şi Putelat (1961) o clasificare în 4 „tipuri". Credem însă că nici una nu acoperă marea variabilitate individuală şi de aceea au o valoare practică limitată.

e) *Intersexualităţile la nivelul sexualizării pubertare* pot să intereseze unul, cîteva sau toate elementele dezvoltate în timpul sexualizării pubertare. De exemplu, ginecomastia la bărbat sau virilismul pilar la femeie.

◇

Luînd drept criteriu etapele procesului de sexualizare, intersexualităţile se pot clasifica în :

— Discordanţă între elementele unei etape, de ex. : ginecomastia, hipertrofia clitoridiană etc.

— Discordanţă între o etapă şi celelalte etape, de ex. : între organele genitale interne care sînt feminine sau intersexuate şi restul sexualizării care este masculină.

— Discordanţă între mai multe etape, de ex. : sexul genetic şi gonadic sînt masculine, restul sexualizării (organele genitale interne, cele externe şi sexualizarea pubertară) sînt feminine.

În acest fel se realizează o gamă extrem de variată de combinaţii.

Cauzele hermafroditismelor sînt numeroase şi variate : 1) genetice, 2) tumorale, 3) mezologice, 4) iatrogene.

Cauze genetice. Multe intersexualităţi sînt consecinţa unei erori de metabolism, care întrerupe sinteza hormonilor steroizi sau blochează efectul periferic al hormonilor masculinizanţi.

Un grup mai puţin bine definit pare să fie expresia unei mutaţii genice, defectul biochimic primar fiind necunoscut. Ele se transmit mendelean. Intersexualităţile sînt deseori condiţionate de o anomalie cromozomială. S-au raportat cazuri de pseudohermafroditism masculin cu anomalii cromozomiale; cele mai multe însă cu cariotip normal.

Cauze tumorale. Intersexualităţile pot fi generate de hormoni heterosexualizanţi, secretaţi de tumori ale gonadei sau corticosuprarenalei. De exemplu : tumori masculinizante ale ovarului : arenoblastom, tumori ale hilului, ale granuloasei, ale tecalei etc. ; tumori feminizante ale testiculului : leidigiom, corioepiteliom, tumori cu celule Sertoli, gonadoblastom etc. ; tumori masculinizante ale corticosuprarenalei la femeie ; tumori feminizante ale corticosuprarenalei la bărbat.

Cauze mezologice. Factorii de mediu antrenează apariţia intersexualităţilor numai dacă interesează testiculul. Ei produc distrugeri ale parenchimului secretor şi în consecinţă intersexualităţi androgenocarenţiale. Printre factorii de mediu figurează : traumatismele, infecţiile, carenţele alimentare prelungite şi severe, torsiunile cordonului deferent.

Cauze iatrogene. Intersexualităţile pot fi condiţionate şi de hormoni heterosexuali (androgeni) administraţi mamei la începutul sarcinei, precum şi de antagonişti ai androgenilor (de ex. cyproteron-acetat), în ultimul caz intersexualitatea fiind de tip androgenocarenţial.

Clasificarea hermafroditismului după criteriile obişnuite (etiologic, patogenic, aspect clinic) nu ne permite să identificăm forme nosologice. Dat fiind însă, rolul gonadei şi al hormonilor sexualizanţi în geneza inter-

Scanned with OKEN Scanner

sexualităţilor, o clasificare bazată pe aceste criterii permite separarea formelor clinice, cu atît mai mult cu cît o astfel de clasificare este în spirit tradiţional (Milcu şi colab., 1968, e, f, g).

Clasic se recunosc două tipuri de intersexualităţi :

1) Intersexualităţi realizate prin prelucrarea activă ambosexuală a organismului de către hormonii gonadici : hermafroditismele adevărate.

2) Intersexualităţi rezultate fie prin incapacitatea gonadei de a masculiniza (androgencarenţiale), fie prin existenţa de hormoni heterosexuali de origine extragonadală : pseudohermafroditisme.

Respectînd clasificarea tradiţională, dar aducînd corectivele impuse de realitatea fenomenelor, se pot distinge următoarele forme clinice :

— *Hermafroditisme ambogonadale* — se caracterizează prin coexistenţa în acelaşi organism a gonadelor de sex diferit, testicul şi ovar, ambele funcţionale. Deşi funcţia gametogenetică a gonadelor este compromisă, funcţia lor hormonogenetică este suficient de activă pentru a produce sexualizarea ambigenă a organismului.

— *Hermafroditisme gonadale* (funcţionale) — se disting prin gonade structural unisexuate, capabile să secrete şi estrogeni şi androgeni. Şi în acest caz are loc o ambosexualizare activă a organismului, dar pe baza unor hormoni de provenienţă gonadală. După sexul structural al gonadei, hermafroditismul gonadal poate fi : orhitic sau ovarian.

— *Pseudohermafroditisme* — grup heterogen caracterizat prin gonadă structural şi funcţional unisexuată, în care fenomenele de intersexualitate sînt induse de condiţii variate.

Pseudohermafroditisme

Pseudohermafroditismele (PH) sînt intersexualităţi cu gonade structural şi funcţional unisexuate.

Sexul gonadei clasifică PH în : a) masculine (PHM) cînd gonadele sînt testicule şi b) feminine (PHF) cînd gonadele sînt ovare.

După mecanismul de producere, PH pot fi PHM prin : lipsă de operativitate androgenă şi heterosexualizare extragonadală, corticosuprarenală sau iatrogenă şi PHF prin : heterosexualizare extragonadală, corticosuprarenală sau iatrogenă.

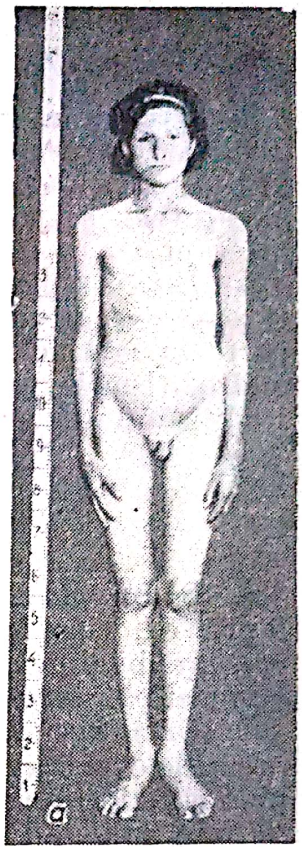
Cauzele şi formele lor clinice sînt foarte diverse, în raport şi cu tipul gonadei.

Definitoriu, gonada în PH este morfofuncţional unisexuată, fapt ce plasează intersexualitatea în etapele postgonadale, excluzînd, totodată, rolul *activ* al gonadei în producerea ei. În consecinţă, intersexualitatea din PH apare, faţă de gonadă, ca un epifenomen : organismul, prin gonadă, primeşte hormoni izosexuali, dar, simultan, din afara gonadei, primeşte şi hormoni heterosexuali. Mecanismul este incriminabil atît în producerea unor PHM, cît şi PHF. Intersexualitatea din PHM poate recunoaşte însă şi o altă patogenie legată de rolul secreţiilor orhitice în procesul de masculinizare : blocarea feminizării spontane şi masculinizarea activă. Insuficienţa orhitică, tulburările de receptivitate, ca şi factorii antiandrogenici duc la intersexualitate prin incapacitatea unei masculinizări corecte şi emanciparea feminizării spontane.

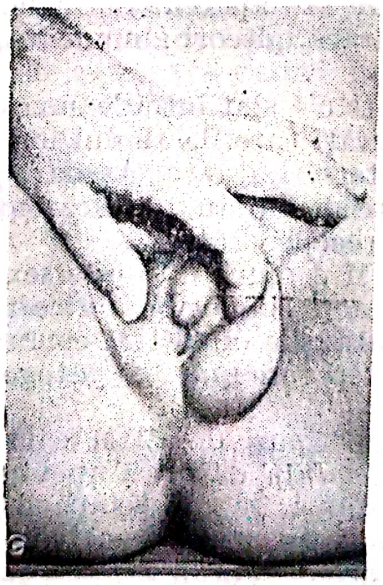
Scanned with OKEN Scanner

Fig. 28. — Pseudohermafroditism masculin comun.

a, morfotip hipogonadic; b, gonadă cu aspect disgenetic: tubi cu sclerohialinizare şi celularitate pînă la spermatocit de ordinul I;



c, organe genitale externe intersexuate — clitoris peniform, labioscrot cu bursa stîngă ocupată de o formaţiune cu aspect de testicul, hipospadias perineal.



Scanned with OKEN Scanner

Aşadar, intersexualitatea din PH poate fi *activă*, ca în cazul ambosexualizărilor hormonale, sau *pasivă*, ca în cazul PHM prin carenţă androgenică. Ea poate fi *oligo-* sau *plurisimptomatică* în raport cu numărul elementelor sexuale compromise, *majoră* sau *minoră* în raport cu intensitatea ei.

Din complexul PH ne interesează numai acelea în determinismul cărora se poate evidenţia factorul citogenetic. Din această categorie fac parte numai unele forme de PHM : disgenezia monoorhitică şi pseudohermafroditismele masculine comune. Vom discuta, de asemenea, hermafroditismul orhitic.

Pseudohermafroditismele masculine comune

PHM comune înglobează toate cazurile de PHM care nu au putut fi prinse în clasificări unitare. Ele au o singură trăsătură comună : gonada, prezentă bilateral, este structuralizată ca testicul, dar este morfologic disgenetică şi funcţional insuficientă.

Orhidisgenezia, morfologic este extrem de diversă. Macroscopic, testiculele pot avea dimensiuni variabile, de la un diametru sub 1 cm pînă la valori normale, simetrice sau asimetrice, situate în scrot sau criptorhide, uni- sau bilateral, cu sensibilitate păstrată sau nu, cu epididim mai mult sau mai puţin dezvoltat etc. (fig. 28).

Microscopic, structura orhitică, deşi păstrată, prezintă o gamă largă de leziuni, interesînd toate elementele structurale ale testiculului.

Tubii, rari sau normal distribuiţi, cu lumen larg sau îngustat, cu membrana nemodificată sau îngroşată, cu celularitatea întotdeauna compromisă, dar în grade variabile : tubi goi, cu celule Sertoli în exclusivitate, uneori rare, cu spermatogonii absente sau prezente, cu spermatociţi absenţi sau rareori depăşind ordinul II.

Ţesutul interstiţial este uneori proliferat, putînd forma chiar structuri microadenomatoase, alteori sărac şi difuz, alcătuit din elemente fibrocitare, celule Leydig imature sau aparent normale.

Stroma este uneori săracă, alteori abundentă, colagenizată sau hialinizată.

Funcţional, aceste testicule sînt întotdeauna compromise, dar într-o mare diversitate de posibilităţi care, la rîndul lor, induc o mare diversitate de tipuri clinice de intersexualitate. Aşadar, patogenic intersexualitatea din PHM comune este de tip androgencarenţial la care, facultativ, se asociază şi tulburări de receptivitate.

Expresia clinică a PHM comune este intersexualitatea. Diversitatea intersexualităţii face însă practic imposibilă orice tentativă de clasificare. Din acest motiv, intersexualităţile din PHM comune se descriu ca tipuri de intersexualitate, fiecare tip corelîndu-se patogenic cu carenţa orhitică care l-a determinat.

Distingem următoarele tipuri de PHM comune :

— *PHM cu fenotip feminin* datorită unei carenţe totale a tuturor factorilor orhitici masculinizanţi. În consecinţă, organele genitale interne şi externe se structuralizează spontan şi pasiv în sens feminin. Sexualizarea putrebă este absentă.

Scanned with OKEN Scanner

— *PHM cu intersexualitatea organelor genitale interne şi externe* datorită unei deficienţe orhitice parţiale, dar interesînd toţi factorii necesari masculinizării. În raport cu intensitatea deficienţei, organele genitale externe pot îmbrăca cele mai variate forme intersexuate, de la tipul apropiat de modelul feminin, dar cu hipertrofie clitoridiană, la cel apropiat de modelul masculin, dar cu hipospadias. La pubertate, sexualizare masculină săracă sau absentă, în raport de asemenea cu capacitatea funcţională a testiculului în acest moment.

— *PHM cu intersexualitate exclusivă a organelor genitale externe* datorită unei deficienţe a principiului virilizant, necesar masculinizării acestor organe. Lipsa lui ar produce un tip caracterizat teoretic prin organe genitale externe feminine; în rest, sexualizare masculină normală. O astfel de formă este necunoscută. Mult mai frecvente sînt formele cu intersexualitate de diferite intensităţi a organelor genitale externe, consecinţă a unei deficienţe parţiale a principiului virilizant şi care se asociază de obicei şi cu o deficienţă a masculinizării pubertare.

— *PHM cu intersexualitate exclusivă a organelor genitale interne* este consecinţa unei deficienţe exclusive a principiilor orhitice de masculinizare a tractului genital intern: principiul prowolffian şi antimüllerian. În consecinţă se dezvoltă spontan şi pasiv ducte feminine; în rest sexualizarea este masculină, cea pubertară avînd grade variabile de carenţă.

În literatură, sindromul este cunoscut sub denumiri diverse: „PHM cu dizarmonie gonado-gonoforică" (Gilbert şi Dreyfus, 1959); „bărbaţi cu uter", "PH pur intern„ sau "PH tip A" (Decourt şi Guinet, 1962); „sindromul Royer" (Milcu şi colab., 1968 d).

Citogenetică. Majoritatea bolnavilor cu PHM au cariotip aparent normal — 46, XY. După toate probabilităţile, multe dintre ele sînt consecinţa unei erori înnăscute de metabolism. Au fost descrise însă şi variate anomalii cromozomiale: 45, X/46, XY; 45, X/46, XYq—; 45, X/47, XYY; 45, X/47, XXY; 45, X/48, XXXY; 45, X/46, XY/47, XYY; 46, XY/46, XX; 46, XY/47, XXY; 46,XY/47,XYY; 45,X/46,XY/46,XX; 46, XY/46, XX/47, XXY. În mod cu totul excepţional au fost raportate şi cazuri fără Y: 45, X; 45,X/46,XX; 45,X/46,XX/47,XXX sau chiar pseudohermafroditi masculini cu cariotip 46, XX.

Noi am studiat 21 de asemenea cazuri. Cele mai multe aveau cariotip normal (18), 2 aveau un mozaic 45,X/46,XY şi unul 45,X/46, XY/47, XYY (Gheorghiu şi colab., 1965; Milcu şi colab., 1963, 1964 c; Milcu şi colab., 1968 c; Ionescu şi colab., 1976).

Dată fiind marea variabilitate a structurii cromozomiale în PHM nu se poate stabili decît o corelaţie de principiu între afectarea gonozomială şi efectul său.

Cazurile familiale de PHM sînt rare. Una din observaţii ne aparţine (Milcu şi colab., 1968). Studiul mai multor observaţii familiale sugerează o tulburare autozomală recesivă (Nowakowski şi Lenz, 1961).

Disgenezia monoorhitică

Este o formă particulară de PHM caracterizată prin fenomene de intersexualitate şi prezenţa unei singure gonade (testicul). Bergada şi colab. (1962) au denumit această formă „sindromul de diferenţiere gona-

Scanned with OKEN Scanner

dică asimetrică, iar Schoval (1963) „disgenezie gonadală mixtă". Acești termeni pot preta ușor la confuzii.

Deoarece în această formă de PHM gonada prezentă este totdeauna un testicul, care prin disgenezia sa explică intersexualitatea, și în alte cazuri gonada prezentă este ovar, noi am propus termenul de „disgenezie monoorhitică" (Milcu și colab., 1968).

Sindromul este rar. Noi am reușit să recenzăm 80 de cazuri din literatură și din cazuistica personală, pe baza cărora a fost conturat tabloul sindromului (Ionescu și colab., 1973).

Citogenetică. După statistica noastră, 66 % din cazuri au un cariotip anormal. Restul (34 %) au cariotip aparent normal, dar fiind stabilit exclusiv pe sîngele periferic nu poate fi exclusă posibilitatea unei linii anormale nedepistate. În sprijinul acestei ipoteze vin o serie de cazuri în care cariotipul din sîngele periferic era deosebit de cel găsit în diverse țesuturi. Astfel, in cazul studiat de Ferrier și Kelly (1967), cariotipul în sînge era 46, XY, în timp ce în fibroblaste exista un mozaic 45, X/46, XY ; Schoval (1964) a raportat un caz la care de partea gonadei absente predomina linia 45, X, iar de partea testiculului linia 46, XY ; Hortling și colab. (1970) au găsit un caz cu o linie 45, X în fibroblaste și 46, XY în testicul (Ionescu și colab., 1973).

Cele mai frecvente aberații cromozomiale găsite sînt mozaicurile : 45,X/46, XY (42,2 %) și mai rar (18,3 %) 45, X/47, XYY etc. În 5,6 % dintre cazuri s-a întîlnit cariotipul 45, X, dar nu este exclus ca purtătorii să aibă un mozaic 45, X/46, XY.

Clinică. Aspectul morfologic este variat :

— Talia acoperă o gamă largă de variații, de la hipotrofii staturale marcate (131 cm, într-un caz raportat de Milcu și colab., 1965) la valori care depășesc cu mult media populațiilor contemporane (186 cm). Valorile extreme sînt însă relativ rare, cel mai frecvent (50 % din cazuri) talia situîndu-se către valorile inferioare ale normalului (Ionescu și colab., 1973).

— Proporția dintre segmente este, în genere, păstrată, dar sînt și cazuri cu aspect macroschel sau chiar eunucoid.

— Malformațiile morfologice sînt relativ frecvente și se întîlnesc în aproximativ 1/4 din cazuri. Sînt malformații de tip turnerian atenuate și reduse numeric : schiță de pterigyum colli, brahidactilie, palatoschizis, ochi oblici etc. Malformațiile viscerale (rinichi în potcoavă) au fost, de asemenea, consemnate în unele cazuri (Ionescu și colab., 1968 a, 1973).

De remarcat că atît malformațiile morfologice, cît și hipotrofiile staturale se regăsesc frecvent printre cazurile cu linii 45, X. În statistica noastră, sindromul malformativ l-am găsit consemnat în 21 din cele 45 de cazuri cu linii 45, X (46, 6 %).

Tulburările sexuale sînt constante și foarte variate.

Organele genitale externe sînt cel mai frecvent intersexuate, dar intensitatea intersexualității variază de la forme apropiate de tipul masculin la cele apropiate de modelul feminin.

Formele apropiate de tipul masculin au penisul dezvoltat, dar cu meat orb. Scrotul este uneori normal, alteori mic, dezvoltat asimetric,bifid

Scanned with OKEN Scanner

sau unilateral. Întotdeauna există însă hipospadias balanic, penian sau penoscrotal.

În formele apropiate de tipul feminin întotdeauna există hipertrofie clitoridiană, mai mult sau mai puţin marcată, şi pensarea distanţei dintre meat şi orificiul vaginal.

Tipul hermafrodit prezintă în mod egal caractere masculine şi feminine : clitoris peniform cu gland bine diferenţiat, prepuţ dorsal, care pe faţa ventrală se desface continuîndu-se cu nimfele, labii separate sau unite în partea lor posterioară, meat şi orificiu vaginal apropiate, uneori comune. Cea mai frecventă formă este hermafroditismul organelor genitale externe (circa 46 % din cazuri) ; formele cu organe genitale mai apropiate de tipul masculin sau de cel feminin sînt în proporţii aproximativ egale (în circa 25 % din cazuri pentru fiecare formă).

Relativ rar s-au descris şi cazuri cu organe genitale externe feminine sau masculine normale.

Organele genitale interne. De partea gonadei absente se dezvoltă totdeauna trompe. Controlateral, de partea gonadei prezente, aspectul ductelor poate fi foarte variat ; uneori există derivate wolffiene sau müllerieene în exclusivitate, alteori sînt prezente simultan trompa şi canalul deferent. Uterul este prezent în toate cazurile, uneori normal conformat, dar mic, alteori malformat : hemiuter, bicorn sau unicorn.

De remarcat că intersexualitatea organelor genitale este constantă, chiar dacă se realizează la nivele diferite. De pildă, în cazurile cu organe genitale externe normale, organele genitale interne sînt intersexuate sau invers.

Gonada este întotdeauna unică, este întotdeauna testicul, este întotdeauna disgenetică (fig. 29). Testiculul existent se dezvoltă fie de partea dreaptă, fie de cea stîngă. În marea majoritate a cazurilor este situat intra-abdominal, mai rar în canalul inghinal şi excepţional intrascrotal. De obicei are volum redus ; s-au citat şi cîteva cazuri cu dimensiuni normale.

Controlateral, în locul gonadei absente se observă o formaţiune alcătuită fie din elemente progonadale alterate, fie din ţesut fibros.

Histopatologic, testiculul prezintă totdeauna leziuni cu caracter disgenetic. Sînt afectate, în grade variate şi diferit de la caz la caz, toate structurile morfologice.

Tubii au, în general, peretele îngroşat prin scleroză sau depunere de hialin. Celularitatea tubilor este compromisă. Celulele Sertoli, prezente şi numeroase în unele cazuri, sînt reduse numeric sau chiar absente în altele. Epiteliul germinal este invariabil compromis. Numărul spermatogoniilor poate fi normal sau redus ; deseori sînt absente. Liniile de maturaţie spermatogenetică parvin rar la stadiul de spermatocit de ord. II. Spermatogeneza completă nu a fost citată decît o singură dată. Elementele celulare ale ţesutului interstiţial sînt în majoritatea cazurilor hiperplazice, uneori hipoplazice.

Într-un număr important de cazuri (18%), gonada era transformată tumoral : disgerminom, gonadoblastom, seminom sau gonocitom.

Scanned with OKEN Scanner

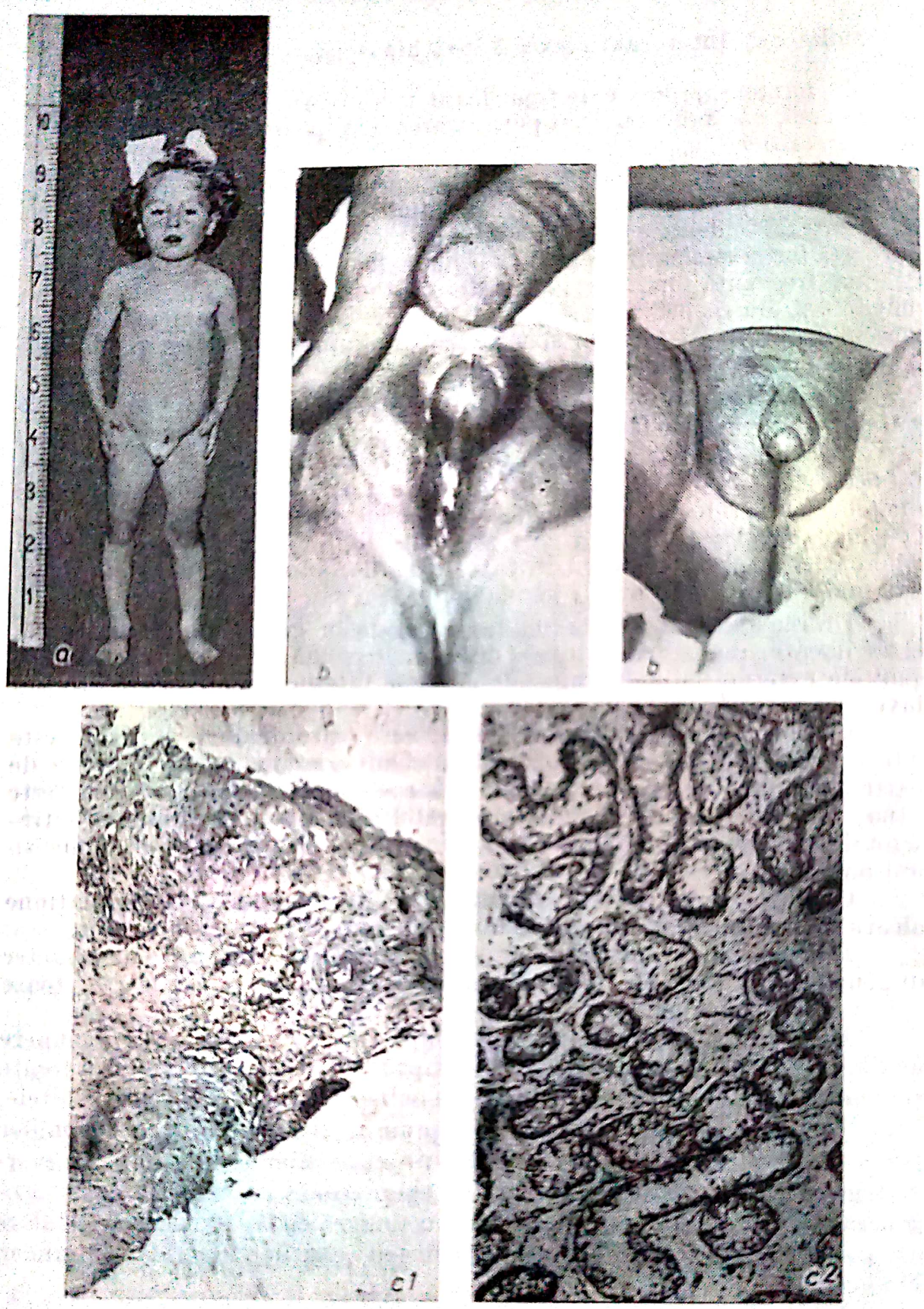


Fig. 29. — a, morfotipul unui copil cu disgenezie monoorhitică ; b, organe genitale externe cu aspect intersexuat ; c, aspectul histopatologic al gonadei : c1, stromă turbionată fără imagini structurale caracteristice gonadei ; c2, gonada controlaterală are aspect de testicul cu tubi cu celularitate săracă.

Scanned with OKEN Scanner

Hermafroditismul orhitic

Hermafroditismul orhitic este o formă extremă şi particulară de pseudohermafroditism masculin. Este extremă deoarece contrastul dintre sexul genetic (XY) şi gonadă (testicul) pe de o parte şi fenotip (feminin) pe de altă parte este izbitor. Este particulară, deoarece gonada, deşi structuralizată ca testicul, produce simultan cantităţi normale de testosteron şi de estrogeni. Aceasta este raţiunea pentru care în locul numelui larg folosit de „testicul feminizant" preferăm pe cel de hermafroditism orhitic. Vom folosi însă ambele denumiri.

Genetică. Hermafroditismul orhitic este o eroare de metabolism comună omului şi unor specii animale, condiţionată de o mutaţie specifică situată pe cromozomul X (gena Tfm la şoarece). Ohno (1975) a demonstrat că ar fi vorba de o genă care controlează la rîndul ei gena care reglează expresia fenotipului masculin. Defectul biochimic este însă periferic. Datorită unei deficienţe a receptorului citozolic din celulele androgenodependente nu mai are loc transferul androgenilor activi în nucleu. Hermafroditismul orhitic este astfel expresia unei insensibilităţi complete la androgeni. Această variantă este cunoscută sub numele de testicul feminizant forma completă. Un defect biochimic similar a fost întîlnit într-o gamă foarte largă de pseudohermafroditisme masculine, care merg de la o feminizare aproape totală la o virilizare aproape totală. Pe baza similitudinilor genetice, fenotipice şi biochimice, aceste forme au fost incluse în testicul feminizant forma incompletă. Cu toate acestea nu s-a observat nici o familie în care să existe ambele forme de testicul feminizant — forma completă şi forma incompletă (Kutten şi Mauvais-Jarvis, 1977).

Incidenţa mutaţiei este incertă — 1/20 000 de femei, după Prader (1961), sau 1/62 400 de bărbaţi, după Jagiello şi Atwell (1962).

Se cunosc numeroase cazuri familiale. Conform datelor lui Morris şi Mahesh (1963), incidenţa familială este de 24,3%, iar după Netter (1958) este mai mare, 35,6%. Oricum, testicul feminizant constituie 15—20% din totalul intersexualităţilor. Henrion (1963) susţinea că această formă de intersexualitate reprezintă 1/3 din pseudohermafroditismele masculine. Testicul feminizant este frecvent întîlnit în seriile formate din femei cu amenoree primară—aproximativ 10%.

Evident, bolnavele au cromatină sexuală negativă şi cariotip masculin aparent normal 46,XY. Mamele care nasc copii cu hermafroditism orhitic şi unele dintre surorile indemne au pilozitate axială şi pubiană absentă sau slab dezvoltată şi uneori menarhă întîrziată.

Printre cele aproximativ 300 de cazuri cunoscute în literatură unele au modificări cariotipice: 45, X/46, XX/46, XY (Morris şi Mahesh, 1963); 47, XXY (German şi Vessell, 1966); 46, XY/47, XXY (Milcu şi colab., 1972 b); 45,X/46, XY/47, XXY (Uzoumi şi colab., 1967). Existenţa anomaliei cromozomiale este fortuită.

Clinică. La naştere, copiii cu hermafroditism orhitic au fenotip feminin şi organe genitale externe feminine, aparent normal conformate. Aceleaşi caractere se menţin şi pe parcursul copilăriei. Uneori se poate constata hernie inghinală sau labială în care, întîmplător, se palpează o formaţiune ovoidă.

Scanned with OKEN Scanner

La pubertate și după, tabloul clinic se completează și diversifică.

— În primul rînd, menstrele nu apar și amenoreea primară se perpetuează în pofida oricărui tratament.

— Organele genitale externe prezintă uneori particularităţi (fig. 30) : sînt infantile, cu labiile și nimfele abia schiţate, palide și cu vulva necoborîtă ; au pliul labial bogat, intens pigmentat și cu plicaturări, evo-

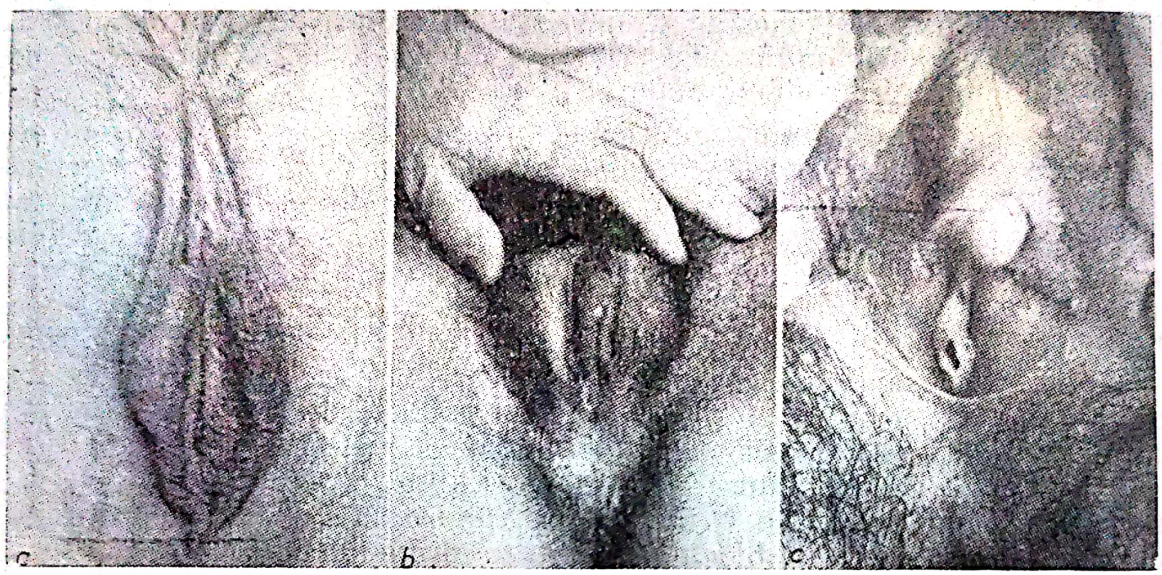


Fig. 30. — Organele genitale externe.
a, normale, dar cu pliuri transversale ale labiilor ; b, hipertrofie clitoridiană și gonadă intralabială ; c, cu hipertrofie clitoridiană și vagin în pîlnie.

cînd falduraţiile scrotale sau chiar labioscrotum ; au clitoris hipertrofiat înconjurat de prepuţ circumferenţial complet sau incomplet ; au antrul vaginal în pîlnie și uneori cu meatul și orificiul vaginal apropiate.

— Vaginul este, în general, scurt, uneori o simplă depresiune în degetar, rareori depășind 6 cm. Se termină în „fund de sac" ; colul uterin nu se palpează.

— Uterul este absent.

— Organele genitale interne, cînd există, prezintă cele mai variate grade de dezvoltare și combinare. Uneori este absentă orice formaţiune derivată din ductele mülleriene sau wolffiene. Uneori se găsesc derivate wolffiene în exclusivitate : deferente și/sau epididim rudimentare sau, foarte rar, normale. Cu totul excepţional a fost semnalată intersexualitatea ductelor interne ; rudimente de deferent și epididim alături de rudimente de trompă sau uter, situate uni-sau bilateral.

— Gonada este, fără excepţie, testicul. Poziţia sa variază : în canalul inghinal (cel mai frecvent 50%), în abdomen (35%), în labii (10%) sau, mai rar, sub tegumentele pubiene. Testiculele cu volum normal sau micșorat au consistenţa fermă sau renitentă și sînt acoperite de o albuginee alb-sidefie netedă, uneori îngroșată.

— Morfotipul extragenital, la pubertate, datorită diferitelor orientări sexuale realizează adevărate forme clinice ale hermafroditismului orhitic (Ionescu și colab., 1967 ; Milcu și colab, 1968 d) (fig. 31).

Scanned with OKEN Scanner

a) *Forma cu feminizare incompletă* este cea mai frecventă și se suprapune întrutotul sindromului descris de Morris sub denumirea de „testicul feminizant". Talia este adesea înaltă, cu disproporții scheletale caracteristic eunucoide: membre inferioare alungite, torace și umeri înguști, bazin bine dezvoltat, schelet gracil, tegumente fine și glabre, panicul adipos cu dispoziție ginoidă.

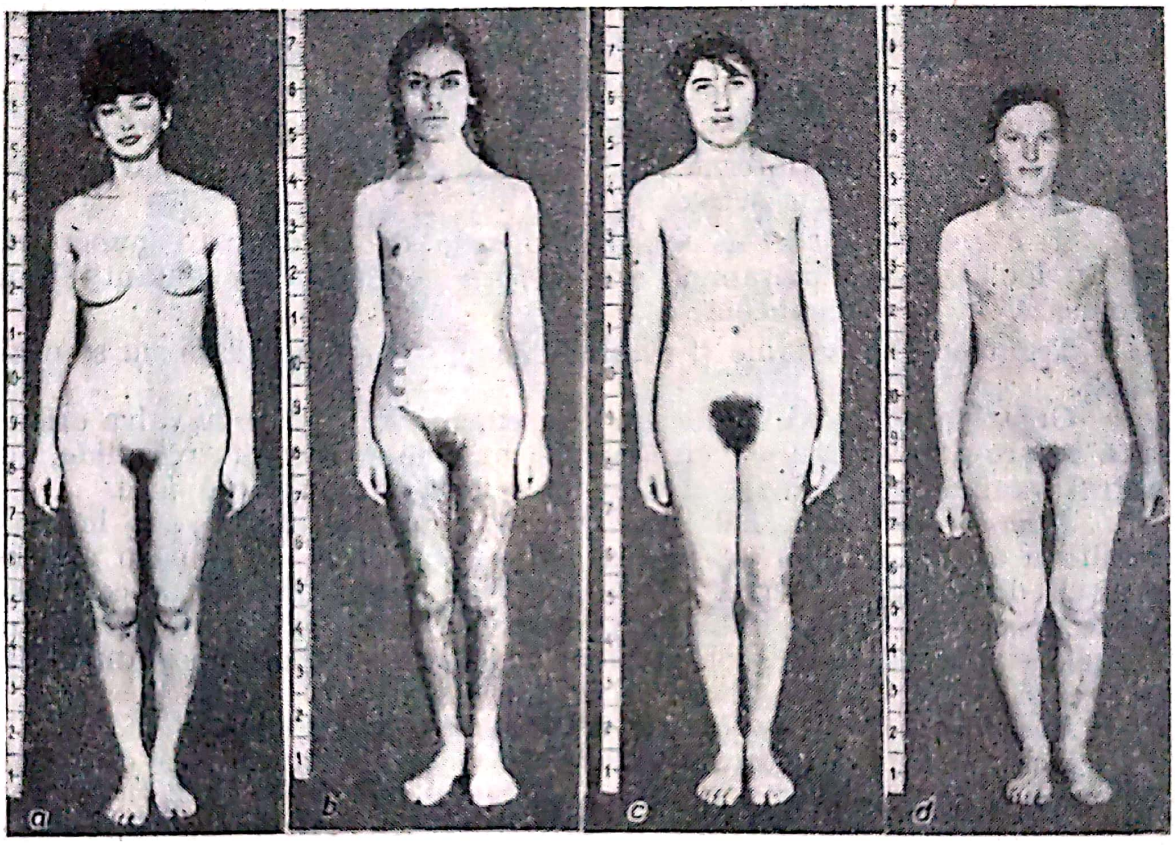


Fig. 31. — Morfotipul bolnavilor cu hermafroditism orhitic.
a, cu feminizare incompletă; b, cu masculinizare incompletă; c, cu ambosexualizare; d, cu sexualizare.

Sînii sînt întotdeauna prezenți, dar variat dezvoltați: uneori cu caracter prepubescent, alteori cu caracter pubescent sau chiar adult. Țesutul glandular totdeauna palpabil, cu areole și mameloane mai mult sau mai puțin bine dezvoltate și pigmentate.

Pilozitatea pubo-axilară este absentă cam în 37% din cazuri. În restul cazurilor este prezentă, dar rară, cel mai des exclusiv pubian (50%), uneori numai axilar și foarte rar pe ambele zone.

Organele genitale externe au caractere feminine, deși excepțional au fost descrise și cazuri cu hipertrofie clitoridiană. Organele genitale interne, la rîndul lor, pot fi variat conformate.

b) *Forma cu masculinizare incompletă* se caracterizează prin dezvoltarea la pubertate a unor caractere masculine mai mult sau mai puțin pregnante: pilozitate facială completă sau parțială, inserție în romb a pilozității pubiene cu extinderțe pe linia albă, pilozitate inensificată pe

membre. Uneori, vocea ia tonalităţi joase. Talia este normală, proporţionată, cu toracele şi umerii dezvoltaţi şi bazin îngust.

Organele genitale externe, deşi feminine, prezintă variate semne de impregnaţie androgenică : falduraţie scrotală a labiilor, clitoris hipertrofic, labio-scrotum.

c) *Forma cu ambosexualizare* prezintă simultan la pubertate atît caractere masculine, cît şi caractere feminine.

Caracterele masculine constau în : pilozitate pubiană de tip masculin, pilozitate facială rară şi incompletă, puseu de dezvoltare clitoridiană.

Caracterele feminine se rezumă la dezvoltarea sînilor mai mult sau mai puţin importantă şi la un panicul adipos cu topografie ginoidă.

Morfotipul este intermediar, cu umeri, dar şi cu bazin relativ bine dezvoltate (Milcu şi colab., 1967).

d) *Forma cu asexualizare.* Fenomenele de sexualizare pubertară nu au loc. Organismul rămîne sau cu caracterele specific infantile sau evoluează în sens eunucoid.

Tegumentele sînt fine şi glabre. Pilozitatea pubo-axilară nu se dezvoltă.

Organele genitale externe sînt de asemenea infantile, cu valva orientată antero-inferior, deseori cu labiile şi nimfele abia schiţate, palide, cu antrul vaginal în pîlnie şi orificiul meatic şi vaginul apropiate.

Dinamica sexuală. Psihic şi comportamental, subiecţii cu hermafroditism orhitic sînt fără excepţie feminini. Spontan sau după o plastie genitală duc o viaţă sexuală normală, fără probleme, în afară de cele suscitate de amenoree, sterilitate şi incompleta feminizare morfologică. În formele cu masculinizare, conflictul cu feminizarea psihocomportamentală generează complexe importante.

Hormonologic se atestă ambosexualizarea.

Hormonogeneza androgenă, anormală pentru o femeie, este dovedită de valorile următorilor steroizi :

— 17-cetosteroizi normali, la valori competitive cu cele de la bărbat :

— cromatografic, fracţiunile A şi E au valori crescute, raportul A/E fiind peste 1, ca la bărbatul normal ;

— androsteronul plasmatic este normal ;

— valorile testosteronului glicuronic şi plasmatic sînt asemănătoare cu cele ale bărbatului.

Hormonogeneza estrogenilor, anormală pentru un bărbat, este asemănătoare femeii adulte normale :

— valorile estrogenilor variază în limite foarte largi, dar în majoritatea cazurilor sînt cuprinse în normalul de variaţie caracteristic ciclului ovarian ;

— pregnandiolul, scăzut în unele cazuri, este normal şi chiar crescut în altele.

Principala sursă de biosinteză estrogenică şi testosteronică este gonada, respectiv testiculul, fapt dovedit de testările hormonale din sînge şi urină : în proba de inhibiţie a corticosuprarenalei, scăderea nesemnificativă a fracţiunilor A şi E, a estrogenilor şi a testosteronului plasmatic, şi în proba de stimulare gonadică, sub inhibiţie corticosuprarenală, creşterea fracţiunilor A şi E, a estrogenilor şi a testosteronului probează ori-

ginea lor gonadică. Dar, ceea ce aduce dovada irefutabilă a originii orhitice a estrogenilor și testosteronului sînt următoarele constatări :

— Castrarea produce o scădere bruscă, masivă și constantă, atît a estrogenilor, cît și a hormonilor androgenizanți ;

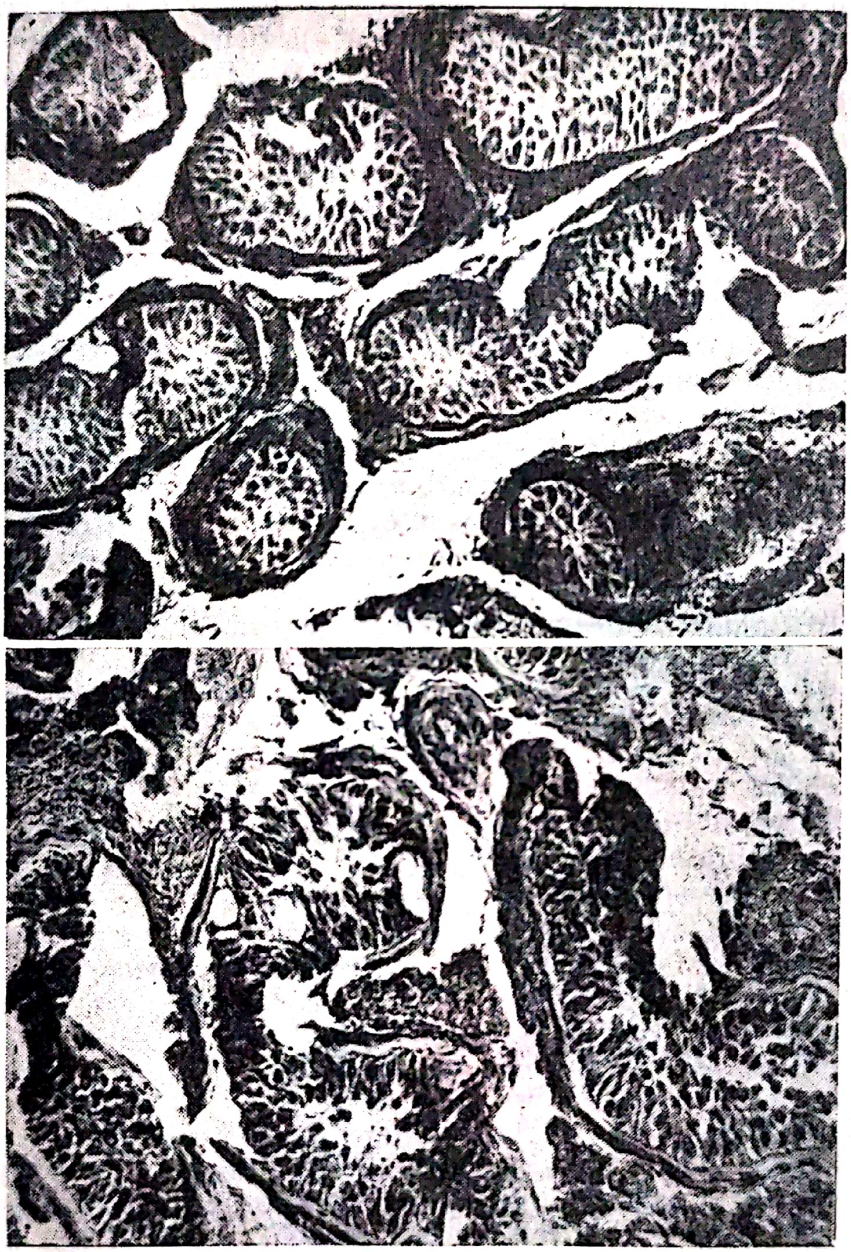


Fig. 32. — Aspectul gonadelor — tubi seminiferi cu spermatogeneza oprită la nivelul spermatocitului de ordinul I.

— Dozările plasmatice făcute direct în vena gonadică evidențiază valori de estrogeni și androgeni semnificativ mai mari decît în sîngele periferic ;

— Biosinteza *in vitro* a fragmentelor provenite din aceste testicule, care incubate în precursori hormonali marcați dau ca produși finali estrogeni și androgeni.

Morfopatologia gonadei. Deşi macroscopic gonada seamănă cu testiculul normal, microscopic ea se dovedeşte profund lezată. Sînt interesate toate structurile componente: tubii, celularitatea tubulară, celulele Leydig, stroma. Intensitatea leziunilor variază de la caz la caz, este diferită la gonadele aceluiaşi subiect şi chiar în aceeaşi gonadă.

Tubii spermatici prezintă ades aspect imatur (calibru redus, lipsiţi de lumen sau cu lumen foarte îngust), grupaţi în pachete sau dispersaţi (fig. 32). Membrana tubulară uneori normală, alteori îngroşată şi hialinizată. Celularitatea tubulară este variat reprezentată şi afectată. Celulele Sertoli sînt uneori slab diferenţiate, alteori au aspect normal sau sînt hipertrofice cu aspect secretor.

Spermatogoniile sînt absente sau foarte rare. Spermatocitele, absente sau foarte rare, fără a depăşi, atunci cînd există, stadiul I.

Celulele Leydig, rare şi dispersate, alteori în grămezi, sînt sub aspect citologic fie normale, fie cu granularitate redusă sau depleţie totală. Stroma evocă, uneori, prin aspectul său turbionat, stroma ovariană.

Relativ frecvent au fost semnalate adenoame tubulare şi calcifieri de tip psamomatos.

Diagnosticul diferenţial. La orice „femeie" cu amenoree primară, organe genitale externe feminine, uter absent şi cariotip 46, XY, diagnosticul de certitudine îl aduce laparoscopia. Prezenţa testiculelor asigură diagnosticul. În lipsa acestei investigaţii, sindromul se poate confunda cu disgenezia gonadală pură, în care sînii nu sînt dezvoltaţi şi gonadele sînt absente (fig.33). Sindromul de hermafroditism orhitic trebuie diferenţiat

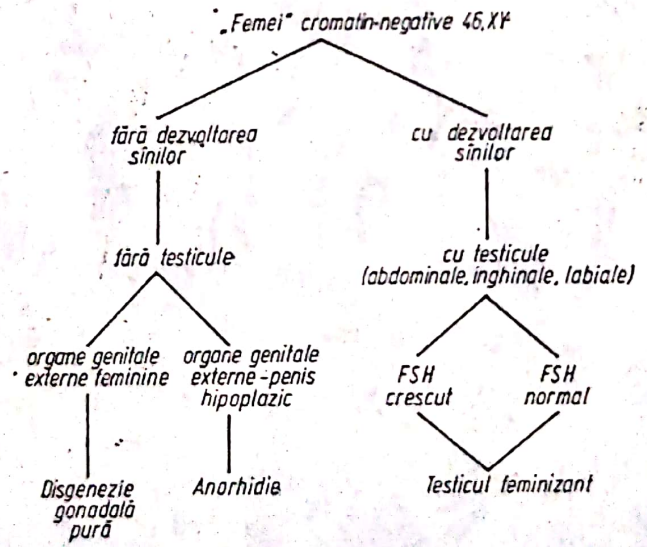


Fig. 33. — Diagnosticul diferenţial al hermafroditismului orhitic.

de sindroamele care prezintă fenomene de androgenizare. Diagnosticul diferenţial trebuie să fie făcut cu pseudohermafroditismul masculin prin deficienţa 17 β- hidroxireductazei, iar în cazuri cu totul excepţionale cu sindroame condiţionate de două anomalii biochimice distincte. Dapont şi colab. (1975) au raportat o „femeie" care prezenta toate caracterele hermafroditismului

orhitic, dar care avea în plus un uter bicorn. După părerea lui, sindromul este condiţionat de o mutaţie care blochează acţiunea periferică a androgenilor şi de o tulburare a funcţiei factorului antimüllerian.

Hermafroditismul adevărat

Hermafroditismul adevărat este o entitate clinică rară — se cunosc pînă în prezent aproximativ 350 de cazuri — care calcă flagrant legile gonocorismului caracteristic speciei umane (Polani, 1970). Într-un organism gonocoric operează un singur tip de mesaj sexualizant fie masculin, fie feminin. Cînd defecte morfofuncţionale ale gonadei unisexuate (genetice sau de altă natură) împiedică exprimarea deplină a mesajului sexual apar tulburări de sexualizare.

În hermafroditismul adevărat în organism operează simultan două tipuri diferite de mesaj sexualizant (masculin şi feminin), ceea ce are drept rezultat formarea de gonade de sex diferit (testicul şi ovar) prin care organismul respectiv este sexualizat activ atît în sens masculin, cît şi feminin. Ambosexualizarea se exprimă la toate nivelele : gonozomial, gonadal, gonoforic intern, organe genitale externe, sexualizarea pubertară. Este o consecinţă firească a legilor care patronează procesul de sexualizare însăşi. Dar tot datorită acestor legi, un singur element al sexualizării scapă ambosexualizării : sexualizarea neurocomportamentală, care nu poate fi decît ori masculină, ori feminină.

Citogenetică. Cromatina sexuală poate fi pozitivă sau negativă; în 3/4 din cazuri este pozitivă (Milcu şi colab., 1966 b).

Hermafroditismul adevărat presupune existenţa a două linii celulare, una 46, XX şi alta 46, XY, ambele cariotipuri fiind frecvent raportate la om. Cu totul excepţional au fost descrise şi formele de tipul : 47,XXY; 46,XX/47,XXY; 45,X/46,XY/46,XX; 46,XX/46,XY/47,XXY; 46,XX/47, XXY/49, XXYYY (Milcu şi colab., 1968 c). Aproximativ 50% dintre cazuri au cariotip 46, XX. Descoperirea antigenului Y demonstrează existenţa şi în asemenea circumstanţe a genelor masculinizante.

Nu se ştie însă cert cîte dintre cazurile 46, XX sau 46, XY nu sînt în realitate himere sau mozaicuri*.

Se deosebesc 3 tipuri de himere (Benirschke, 1970) : 1) transplacentare (copiii cu metastaze de origine maternă); 2) sanguine, schimb de celule prin anastomoze vasculare, binecunoscute la viţeii dizigoţi; 3) totale.

Himerismul total, care pare să fie cel mai frecvent, poate fi determinat de : o dublă fertilizare a unui ovul binucleat, de poliandrie, de poliginie şi de fuziunea a 2 zigoţi. Aceste mecanisme au fost întîlnite la om. După Benirschke şi colab. (1972), alte hermafroditisme ar putea fi himere izosexuale XX/XX sau XY/XY. Pînă acum se cunoaşte cert un singur caz XX/XX (Race şi Sanger, 1968).

Himerele pot fi diagnosticate biochimic. Dacă se studiază grupele sanguine şi enzimele serice, se pot detecta două populaţii celulare diferite. Uneori se adaugă şi un mozaicism al pigmentaţiei cutanate.

---

* Sub raport genetic, prin himeră se înţelege un organism ale cărui celule derivă din 2 zigoţi, fiind ca atare genetic diferite. Individul cu două sau mai multe linii celulare cromozomial diferite, care provin însă din diviziunea unui singur zigot, este un mozaic.

Scanned with OKEN Scanner

Nu toţi purtătorii cariotipului 46, XX/46, XY au un hermafroditism adevărat evident clinic. Dacă cele două gonade primordiale conţin un număr suficient de mare de celule XX sau XY se pot dezvolta aproape normal, unisexuat. Rămîn totuşi cîteva semne sugestive : heterocromia irisului şi grupe sanguine diferite.

Rămîne incertă existenţa hermafroditismului adevărat condiţionat de o mutaţie genică. S-au raportat cîteva cazuri bine documentate histologic, cu cromatina pozitivă sau negativă. Nici unul însă n-a fost investigat citogenetic (Inhorn şi Opitz, 1968).

Clinică. Fenotipul, făcînd abstracţie de organele genitale externe, este de ambosexualizare, dar cu gradaţii de intensitate ce se interpun între tipul foarte apropiat de cel al bărbatului sau foarte apropiat de cel al femeii. Deseori există o discrepanţă între sexul declarat la naştere şi evoluţia sexuală ulterioară. Deşi aspectul organelor genitale la naştere este malformat, în 2/3 din cazuri bolnavii sînt declaraţi de sex masculin, organele genitale fiind apropiate de acest tip. La pubertate însă, morfotipul virează spre modelul feminin, în aşa fel încît în 80% din cazuri bolnavii sînt consideraţi femei : au sîni dezvoltaţi, pilozitate pubiană şi corporală de tip feminin, bazin larg, umeri înguşti, voce feminină. În 50% dintre aceste cazuri, la pubertate sau ceva mai tîrziu apar fenomene menstruale, cu caractere diferite, în raport cu dispozitivul genital extern : uretroragii, în cazurile cu sinus urogenital, sau hemoragii genitale, atunci cînd organele genitale comunică cu exteriorul printr-un orificiu propriu. Sînt hemoragii cu caracter periodic regulat sau neregulat, redus în general la cîteva picături şi durînd 2—3 zile. Uneori se însoţesc de congestii mamare şi dureri abdominale, fenomene care pot apărea şi la bolnavii nemenstruaţi. În acest caz au semnificaţia echivalenţelor menstruale şi survin în special la bolnavii cu tract genital extern apropiat de cel masculin.

Într-un număr relativ mic de cazuri, la pubertate, sexualizarea se face în sens masculin : bazin îngust, umeri largi, pilozitate facială mai mult sau mai puţin bine dezvoltată, inserţie în romb a pilozităţii pubiene, voce cu tonalităţi joase etc.

Organele genitale externe sînt întotdeauna intersexuate, dar intersexualitatea lor îmbracă gradaţii foarte variate. Deoarece clasificarea lor este dificilă noi propunem trei modele, din care se pot deduce cu uşurinţă nenumăratele variante posibile.

Tipul apropiat de modelul masculin normal : cu scrot normal conformat, dar uneori mic, alteori clivat, uneori gol sau ocupat de o singură gonadă, cu organ penian bine dezvoltat, uneori cu hipospadias situat la diferite nivele de-a lungul penisului, cu vestigiu vaginal comunicînd sau nu cu uretra.

Tipul net intersexuat : organ penoclitoridian, cu gland bine diferenţiat, dar centrat de un meat orb, cu prepuţ circumferenţial pe faţa dorsală, dar care pe faţa ventrală se evazează şi circumscrie o arie perineală cu un intrînd în pîlnie — orificiu comun pentru uretră şi vagin, cu labii parţial sudate posterior (labioscrotum) conţinînd uneori o gonadă.

Tipul apropiat de modelul feminin normal : clitoris hipertrofic, labii şi nimfe normal conformate, meat şi vagin deschis prin orificii separate, dar apropiate.

Scanned with OKEN Scanner

Repartiţia bolnavilor cu hermafroditism adevărat în cadrul acestor tipuri este inegală : doar aproximativ 1/3 dintre ei se apropie fie de modelul feminin, fie de cel masculin ; majoritatea — 2/3 — îmbracă forme intermediare, apropiate mai mult de tipul net intersexuat.

Practic nu există nici o corelaţie între aspectul organelor genitale externe şi orientarea sexuală la pubertate. Guinet şi Putelat (1960) arătau că 8 din 13 bolnavi cu organe genitale externe de tip masculin au la pubertate sîni. Rămîne valabilă constatarea că 80% dintre hermafroditii adevăraţi dezvoltă la pubertate o sexualizare feminină, indiferent de tipul organelor lor genitale.

Organele genitale interne prezintă cele mai variate posibilităţi. Excepţional au fost consemnate absenţa oricărei formaţiuni de tract genital intern şi prezenţa exclusivă a vestigiilor mülleriene. În general există ducte ambosexuale în cele mai variate combinaţii şi poziţii : de o parte trompă, de cealaltă derivate wolffiene ; de o parte trompă, de cealaltă ducte mixte mülleriene şi wolffiene ; de ambele părţi derivate mixte ; ambele formaţiuni în abdomen sau trompa în abdomen, epididimul şi deferentul în scrot.

Uterul este prezent în aproape toate formele de hermafroditism adevărat : uneori de volum şi conformaţie normală, alteori mic sau malformat ; unicorn, bicorn sau chiar două fragmente uterine complet separate.

Gonadele sînt structuralizate bisexuat : ovar şi testicul. Ele pot fi separate sau formează un organ unic, ovotestis.

În cazul în care sînt separate, ovarul are aspect macroscopic normal, uneori hipoplazic şi rareori atrofic. Se găseşte situat în micul bazin şi mai rar ectopic în scrot, labii sau în canalul inghinal. Microscopic, structura lui este normală în 2/3 din cazuri, prezentînd foliculi în diferite stadii evolutive şi corpi albicans. În restul cazurilor, structura este fie infantilă, fie hipoplazică sau chiar aplazică.

Testiculul, macroscopic, are fie aspect normal, fie infantil sau criptorhid, volum mic şi consistenţă fermă sau gelatinoasă. Este plasat, cel mai des, în scrot, dar poate fi găsit şi în canalul inghinal, sub tegumentele pubiene, într-un sac hernial sau chiar în abdomen. Microscopic, structura lui este de regulă alterată : tubi în lumen mic, uneori cu membrana hialinizată cu celularitate săracă alcătuită din celule Sertoli, rare spermatogonii şi uneori spermatociţi de ord. I. Excepţional au fost descrise cazuri cu spermatogeneză completă. Celulele Leydig, normale ca număr şi structură, în unele cazuri sînt rare sau pseudoadenomatoase şi cu aspect imatur, în altele.

Ovotestisul combină ţesut ovarian şi testicular, după următoarele modalităţi :

— Gonade suprapuse — la un pol ovar, la polul opus testicul, separate printr-un perete fibros ;

— Gonade situate concentric — la periferie ovar, central testicul sau invers, cu delimitare mai mult sau mai puţin precisă.

— Ovotestis clivat — cele două gonade de sex diferit se găsesc de aceeaşi parte, dar separat.

Histologic, ţesutul ovarian prezintă în 2/3 din cazuri structuri mai dezvoltate şi mai apropiate de normal decît cele ale testiculului, care este puternic afectat, mai ales în componenta sa tubulară. Excepţional

Scanned with OKEN Scanner

s-au citat cazuri în care cele două gonade aveau o dezvoltare paralelă, cu ovulaţie şi spermatogeneză.

Topografic, ovotestisul unic se găseşte în abdomen şi extrem de rar în scrot sau în labii. În ovotestisul clivat, ambele gonade sau doar porţiunea ovariană poate fi în abdomen, în timp ce zona testiculară este coborîtă în burse sau în labii.

Guinet şi Putelat (1960) propun următoarea clasificare a distribuţiei gonadelor :

— Hermafroditism altern — ovar de o parte şi testicul controlateral ; în general ovarul se găseşte de partea stîngă şi este mai bine dezvoltat.

— Hermafroditism bilateral — de ambele părţi se găseşte un ovotestis.

— Hermafroditism unilateral — de o parte se găseşte un ovotestis, iar controlateral fie ovar, fie testicul, fie gonadă nediferenţiată.

Cea mai frecventă formă este hermafroditismul unilateral (45% din cazuri) şi dintre variantele acestuia, cea mai obişnuită este cea cu ovar de o parte şi ovotestis de cealaltă. Formele de hermafroditism altern şi bilateral sînt la fel de frecvente.

Sindromul Klinefelter

În 1942, Klinefelter şi colaboratorii au descris un sindrom caracterizat prin azoospermie, ginecomastie, leidigism A şi o creştere a secreţiei de gonadotropi. Bradbury şi colab. (1956) au demonstrat că bărbaţii cu acest sindrom sînt cromatin-pozitivi. Trei ani mai tîrziu, Jacobs şi Strong descopereau că purtătorii tulburării au un cromozom X suplimentar (47, XXY). Foarte curînd s-au descoperit alte variante citogenetice. Practic, marea majoritate a bolnavilor cu semnele caracteristice sindromului sînt citogenetic anormali. Mai greu de încadrat sînt bolnavii cu leziuni gonadale caracteristice, cromatin-negativi.

Diagnosticul de sindrom Klinefelter poate fi confirmat sau eliminat numai după ce s-a studiat cariotipul în sînge, piele şi gonade. Dacă s-a găsit o singură linie normală, diagnosticul se infirmă. Aşadar, sindromul se caracterizează prin prezenţa în unele sau în toate celulele şi ţesuturile a cel puţin un X suplimentar.

Varietăţile citogenetice ale acestui sindrom sînt numeroase. Pînă în prezent se cunosc circa 40 de anomalii cromozomiale ; s-au descris, în mod cu totul excepţional, şi bolnavi cu cariotip normal.

Anomalia cromozomială caracteristică este poligonozomia de X şi Y care, într-o formulă sintetică, ar putea fi reprezentată astfel : X + (n) X + (n)Y.

Pînă acum s-au descris următoarele variante : 47, XXY ; 48, XXXY ; 49, XXXXY ; 48, XXYY ; 49, XXXYY.

La rîndul lor, aceste variante au fost găsite :

— fie într-o singură linie cromozomială ; (47, XXY ; 48, XXXY ; 49, XXXYY etc.) ;

— fie în mozaicuri : 1) mozaicuri cu două linii celulare — 46, XX/47, XXY ; 46, XY/47, XXY ; 46, XY/47, XYY ; 46, XY/48, XXXY ; 47, XXY/47,XYY. 2) mozaicuri constituite din trei linii — 45, X/46,

XY/47, XXY; 46, XX/46, XY/47, XXY; 46, XY/47, XXY/48, XXXY. 3) mozaicuri constituite din patru linii — 47,XXY/48,XXXY/49,XXXXY/50,XXXXXY.

S-au descris, de asemenea, bolnavi cu deleţiuni ale braţelor lungi ale gonozomului Y sau cu izocromozom Y.

Frecvenţa variantelor. În toate cercetările făcute pînă acum s-a constatat că varianta 47,XXY este cea mai frecventă (fig. 34), urmată de

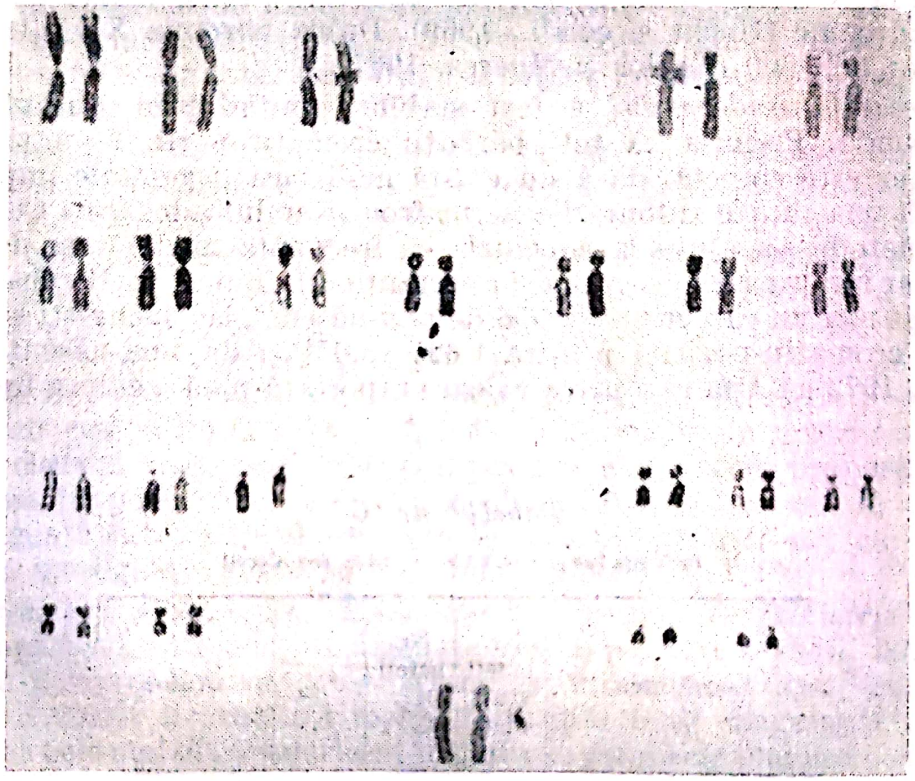


Fig. 34. — Cariotip 47, XXY.

mozaicul 46, XY/47,XXY. În registrul de cariotipuri anormale ale grupului de citogeneticieni de la Edinburgh (Court-Brown, 1967) figurează 213 cazuri de sindrom Klinefelter, 166 (78%) dintre ei cu cariotip 47, XXY şi 25 (12, 2%) cu un mozaic 46, XY/47, XXY; restul au variante diferite: 48, XXYY — 48, XXXY — 49, XXXXY — 46, XY/47, XXY/48, XXYY — 45,X/46, XY/47, XXY.

În seria noastră, 72 de bolnavi, 80% au o singură linie celulară 47, XXY, 12% un mozaic 46, XY/47, XXY şi 8% alte tipuri de aberaţii: 46,XY/47,XXY/48,XXXY—46,XX.

Court-Brown a observat că mozaicul 46,XY/47,XXY este întîlnit mai des printre nou-născuţi decît printre adulţi. Explicaţia fenomenului este obscură. S-a presupus că bărbaţii maturi cu acest mozaic nu prezintă tulburări atît de importante încît să necesite asistenţă medicală, aşa cum este cazul bărbaţilor 47, XXY sau 48, XXYY, sau, credem noi, sînt mai rar corect diagnosticaţi, mai ales dacă sînt cromatin-negativi.

Asociaţii citogenetice. Posibilitatea ca un individ să aibă o dublă aneuploidie este foarte mică şi depinde de frecvenţa fiecăreia dintre ele.

De aceea, şansa de a întîlni un bolnav cu sindrom Klinefelter şi trizomie autozomală este neglijabilă. De pildă, în S.U.A. incidenţa teoretică a bărbaţilor XXY + trizomie 21 este de 1/340 000 de nou-născuţi (1/485 frecvenţa sindromului Klinefelter, 1/700 frecvenţa sindromului Down). Frecvenţa reală este însă diferită, iar printre nou-născuţi de pildă este mult mai mare decît cea aşteptată: 1/11 615 (Taylor şi Moores, 1967). Printre băieţii cu sindrom Down: 1/676 are şi un cromozom X în plus. În această serie, frecvenţa celor cu dublă aneuploidie depinde de incidenţa sindromului Klinefelter în grup şi nu mai este produsul frecvenţei celor două sindroame (Hecht şi colab., 1969). Dubla trizomie XXY/18 este şi mai rară: 1/20 000 (Taylor şi Moores, 1967).

Frecvenţa sindromului a fost stabilită iniţial prin studiul cromatinei sexuale. Premisa că toţi bărbaţii cromatin-pozitivi au sindromul Klinefelter este corectă, dacă nu există malformaţii genitale importante, care ar fi una dintre tulburările hermafroditismului adevărat. Cu ajutorul acestei metode s-a ajuns la concluzia că frecvenţa medie este de 1,8‰.

Apar însă variaţii geografice importante. În timp ce la Bombay nu s-a descoperit nici un caz printre 2 058 de nou-născuţi, la Bucureşti s-au găsit 5 băieţi cromatin-pozitivi printre 1 627 (3,07‰) de nou-născuţi (Milcu şi colab., 1972 a). Cea mai mare valoare raportată pînă acum a fost găsită

Tabelul nr. 6

Incidenţa băieţilor 47,XXY în serii de nou-născuţi

Localitatea	Nr. băieţi studiaţi	Nr. băieţi 47, XXY	‰	Autor
Ontario (Canada)	1 066	1	0,95	Sergovich şi colab. (1969)
New Haven (S.U.A.)	2 222	4	1,80	Lubs şi Ruddle (1970)
Edinburgh (Marea Britanie)	3 496	3	0,88	Ratcliffe şi colab. (1970)
Boston (S.U.A.)	1 931	4	2,07	Walzer şi colab. (1969)
Danemarca	2 615	4	1,53	Nielsen (1972 a)

în Australia: 0,64%. Dacă însă se face abstracţie de valorile extreme, 0% şi 0,64%, media este de 0,21%, similară (0,20%) cu cea găsită în Marea Britanie pe 10 725 de nou-născuţi băieţi (Mikamo şi colab., 1969 b).

Mai exacte sînt rezultatele cercetărilor cromozomiale făcute în serii largi de nou-născuţi consecutiv. În ultima dintre cele 4 investigaţii menţionate în tabelul nr. 6 au fost incluşi numai copii aparent sănătoşi.

Scanned with OKEN Scanner

Media astfel stabilită este 1,42‰, mai mică decît cea obţinută prin cercetarea exclusivă a cromatinei sexuale.

Frecvenţa sindromului Klinefelter în serii selecţionate. Aşa cum este de aşteptat, bărbaţii cromatin-pozitivi constituie un procent important din totalul bărbaţilor sterili. După Ferguson-Smith şi colab. (1957), aproape 9% dintre bărbaţii subfertili au o constituţie cromozomială anormală. Aproape o treime dintre bărbaţii cu azoospermie sau cu oligospermie marcată au, pe criterii clinice, sindromul Klinefelter. Ulterior, Halbrecht (1960) a studiat 30 de bărbaţi cu azoospermie; 6 (20%) erau cromatin-pozitivi. Şi printre bărbaţii care nu aveau copii, dar a căror spermatogeneză n-a fost studiată, numărul bărbaţilor cu sindrom Klinefelter este mai mare decît în populaţia generală.

Frecvenţa sindromului Klinefelter în serii de înapoiaţi mental este bine cunoscută datorită numeroaselor cercetări făcute în Europa şi America de Nord. Cîteva dintre ele au cuprins peste 1 000 de cazuri şi sînt, implicit, cele mai concludente. Astfel, în seria lui Barr şi Carr (1960), frecvenţa era de 0,93%, în cea a lui Mosier şi colab. (1960) de 0,81%, în cea a lui Israelsohn şi Taylor (1961) de 0,45%, în cea a lui De la Chapelle (1963) de 0,38%, iar în cea a lui Cassiman şi colab. (1975) de 0,58%. Media, pe baza datelor a 21 de lucrări publicate, este de 0,93%, de aproximativ 5—6 ori mai mare decît cea găsită la naştere. Dacă se ţine seama de severitatea deficitului, incidenţa bărbaţilor cromatin-pozitivi este invers proporţională cu gravitatea înapoierii mentale. Printre înapoiaţii mental cu un coeficient de inteligenţă sub 20, incidenţa este de 0,22%; printre cei cu un coeficient de inteligenţă peste 50, frecvenţa ajunge la 1,5%.

Frecvenţa sindromului Klinefelter în institute de psihiatrie. În serii de psihopaţi-schizofrenici, maniaco-depresivi, perverşi sexuali, 0,59% erau cromatin-pozitivi. Frecvenţa este semnificativ mai mare decît cea întîlnită la naştere. Dacă se studiază incidenţa în funcţie de diagnostic, atunci se observă că cele mai mari valori sînt întîlnite în psihozele endogene, alcoolism şi tulburări de caracter.

Factori care favorizează non-disjuncţia. În 1959, Lenz şi colab. au remarcat că aproape 20% dintre femeile care au născut copii cu sindrom Klinefelter aveau peste 40 de ani. În populaţia generală, numai 4,3% dintre femeile care au avut copii normali intrau în aceeaşi categorie de vîrstă. Ulterior, observaţia a fost confimată şi s-a demonstrat că riscul de a naşte un copil cu sindrom Klinefelter creşte paralel cu vîrsta. Este firesc astfel ca cei mai mulţi dintre copiii cromatin-pozitivi să fie printre ultimii născuţi sau chiar ultimii.

Distribuţia bimodală a vîrstei este explicată de faptul că non-disjuncţia poate să aibă loc fie în ovogeneză, şi în acest caz intervine vîrsta mamei, fie în spermatogeneză şi atunci vîrsta mamei nu mai are importanţă. Fenomenul nu pare să fie însă general.

Mikamo (1968) nu a găsit vreo relaţie între vîrsta mamei şi riscul de a avea un copil cu sindrom Klinefelter. Pentru a explica această discordanţă avansează o ipoteză interesantă. Cele mai multe dintre cercetările anterioare au urmărit copii născuţi în jurul anului 1950. Atunci relaţia era evidentă. În ultimul timp însă condiţiile de mediu s-au schimbat. În terapeutică au pătruns noi medicamente, poluarea s-a accentuat. S-ar

Scanned with OKEN Scanner

putea ca aceşti factori să acopere efectul matern. Vîrsta tatălui nu are nici o influenţă evidentă.

Se pare că mediul ar explica şi existenţa unei anumite concentraţii sezoniere. În unele regiuni, majoritatea copiilor afectaţi s-au născut în perioada cuprinsă între lunile mai şi octombrie.

S-a presupus că non-disjuncţia ar fi favorizată şi de bolile autoimunitare. Ipoteza sprijinită de coexistenţa sindromului Klinefelter cu lupusul eritematos şi hipotiroidism pare însă puţin probabilă.

Originea cromozomului X suplimentar. Non-disjuncţia poate avea loc fie în ovogeneză, fie în spermatogeneză. Prin studiul unor caractere legate de sex, discromatopsiile şi grupa sanguină Xg, este posibilă, în unele cazuri, stabilirea originii cromozomului X. Informaţiile de care dispunem sînt însă discordante. Astfel, în timp ce Race şi Sanger (citaţi de Court-Brown, 1967) au ajuns la concluzia că în 65% din cazuri cromozomul X în plus este de origine maternă, o altă cercetare făcută în Sardinia punea la îndoială validitatea acestei observaţii.

Cu totul excepţional, copiii cu cariotip XXY provin din mame XXX. Femeile triplo-X, dacă sînt fertile, elimină două feluri de ovule : XX şi X. Ele vor naşte băieţi normali şi băieţii XXY. Poate să apară şi fete XXX. Fiecare copil are o şansă din 4 de a avea oricare din aceste combinaţii. Cu toate acestea, cele mai multe femei XXX au născut copii normali.

Clinic, sindromul Klinefelter se manifestă printr-o serie de tulburări interesînd în principal : a) morfotipul, b) dezvoltarea sexuală, c) dezvoltarea psihică.

a) *Aspectul morfotipologic.* Ca trăsături generale şi evocatoare pentru sindromul Klinefelter consemnăm următoarele particularităţi morfotipologice :

— Aspect longilin, gracil şi efilat, realizat prin talie, de cele mai deseori înaltă, umeri şi torace îngust, musculatură slab dezvoltată.

— Disproporţie între trunchi şi membre, datorită dezvoltării preponderente a membrelor.

— Disproporţie între umeri şi bazin, predominînd dezvoltarea bazinului.

Aceste trăsături generale, identificabile de timpuriu, chiar şi în copilărie, se accentuează la pubertate şi se perfectează la adult. Apariţia lor precoce evocă determinismul lor genetic.

În economia acestor trăsături generale se pot decupa însă o serie de tipuri constituţionale şi, prin particularităţile clinice ale acestor „tipuri", se pot izola adevărate forme clinice.

Un studiu efectuat pe 40 de cazuri de bolnavi cu sindrom Klinefelter (Ionescu şi colab., 1972), completat ulterior cu alte 20 de cazuri, ne-a permis să izolăm următoarele 4 tipuri fundamentale (fig. 35) :

— Tipul hipoandric : talie în limitele variabilităţii masculine normale, membre inferioare proporţionat dezvoltate în raport cu talia sau uşor alungite, torace şi umeri înguşti, bazin uşor preponderent în raport cu umerii.

— Tipul juvenil sau macroschel : talie către limitele superioare ale valorilor normale, disproporţia caracteristică între membre şi trunchi datorită alungirii membrelor inferioare, umeri înguşti şi bazin relativ dezvoltat în raport cu umerii, dar nu şi cu talia.

Scanned with OKEN Scanner

— Tipul eunucoid : talie atingînd sau depăşind limitele superioare ale normalului, disproporţie marcată între membre şi trunchi, alungire însemnată a membrelor inferioare, torace îngust, bazin bine dezvoltat.

— Tipul ginoid : talie mijlocie sau către limitele inferioare ale mediei masculine, bazin evident bine dezvoltat, umerii şi toracele înguşti, proporţii feminine între membrele inferioare şi talie, panicul adipos, bine reprezentat şi cu topografie caracteristic feminină.

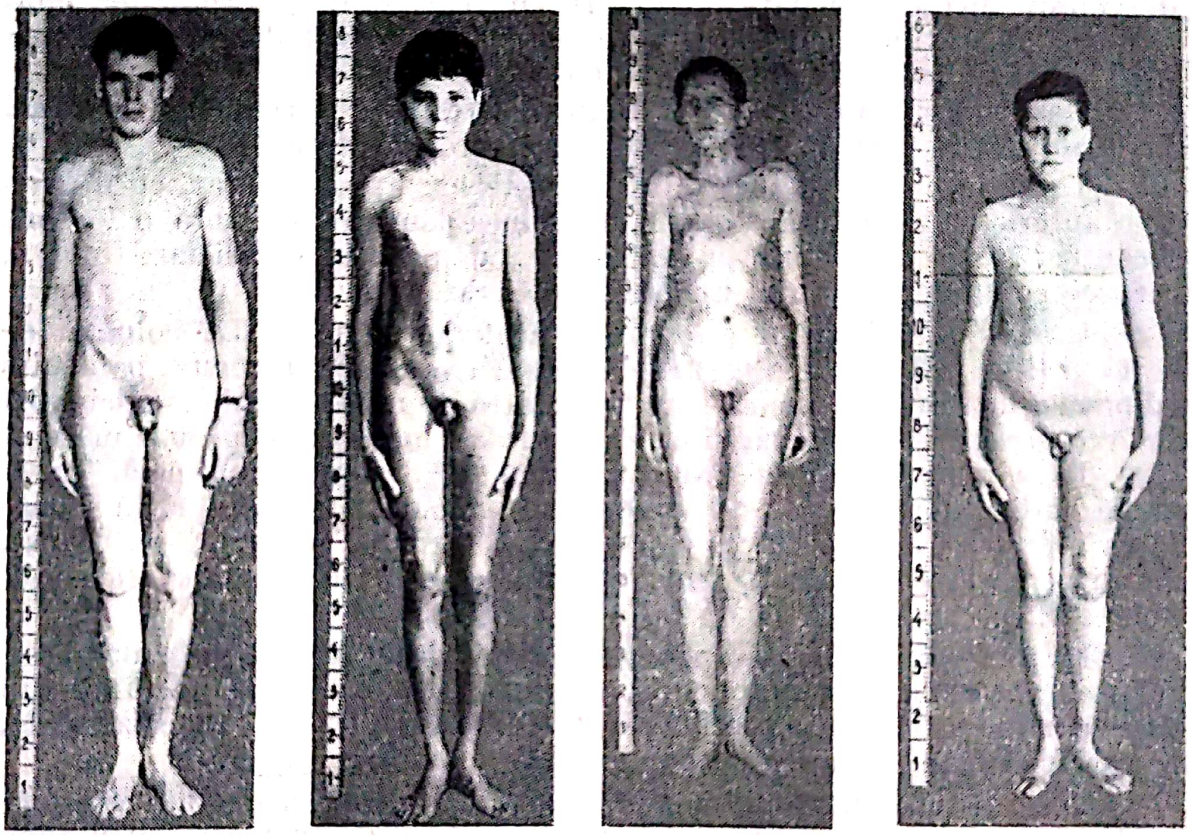


Fig. 35. — Tipurile constituţionale din sindromul Klinefelter.
a, tipul hipoandric ; b, tipul juvenil ; c, tipul eunucoid ; d, tipul ginoid.

Dacă tipul hipoandric se apropie cel mai mult de caracteristicile sexului masculin, tipul ginoid se apropie sugestiv de modelul sexului feminin. În schimb, tipul macroschel păstrează chiar şi la adult caracteristicile juvenile, iar tipul eunucoid se abate profund de la modelul dezvoltării normale.

Distribuţia bolnavilor cu sindrom Klinefelter în cadrul acestor tipuri se face, conform cercetărilor noastre, după cum urmează : 37,5% au morfotip macroschel ; 22,5% hipoandric ; 20% eunucoid ; 20% ginoid.

Ceea ce însă ni se pare deosebit de important pentru aprecierea morfotipului este dinamismul său, plasticitatea în timpul evoluţiei tulburării : dacă în unele cazuri morfotipul prepubescentului la pubertate şi apoi în vîrsta adultă rămîne acelaşi, dar se perfectează şi se accentuează, în alte cazuri se modifică ; juvenilul, dacă se proporţionează, la pubertate poate deveni un hipoandric, un ginoid, dacă i se dezvoltă bazinul, sau un eunucoid, dacă talia şi disproporţia membrelor devin preponderente.

Scanned with OKEN Scanner

Plasticitatea morfotipului este demonstrată şi în distribuţia tipurilor morfologice în raport cu vîrsta. Astfel, la prepuber domină tipul juvenil, la adolescent tipul hipoandric, iar la adult tipul eunucoid sau ginoid.

În ansamblu, talia bolnavilor se situează uşor deasupra mediei normale. În lotul celor 60 de cazuri studiate de noi, talia reprezenta o medie aritmetică de 172,5 cm, faţă de 169 cm media normală la bărbaţi. Această medie maschează însă o mare variabilitate de valori cu maxime de 190 cm şi minime de 164 cm. Alungirea taliei se datorează, în principal, dezvoltării disproporţionate (în raport cu trunchiul) a membrelor inferioare. Chiar atunci cînd talia este normală, această disproporţie, mai mult sau mai puţin accentuată, se menţine.

Dezvoltarea bazinului, deşi în grade diferite, este constant prezentă. Ea modifică *in genu valgum* postura membrelor inferioare.

Toracele, îngust şi turtit antero-posterior, apare curbat, cu o cavitate anterioară şi cifoză dorsală. Regiunea lombară prezintă o lordoză accentuată care determină proeminarea abdomenului şi reliefare fesieră, ceea ce conferă bolnavului un profil în S caracteristic.

Greutatea bolnavilor este rar în armonie cu talia. La bolnavii tineri există deficit ponderal global. Cu cît se avansează în vîrstă, paniculul adipos se dezvoltă şi uneori raportul dintre greutate şi talie se schimbă în favoarea greutăţii, bolnavii cu talie mică avînd o predispoziţie în acest sens. Rareori însă, greutatea depăşeşte cu 20% valoarea normală. Topografia paniculului adipos este caracteristic ginoidă, predominînd în jumătatea inferioară a corpului : abdomen inferior, pube, şolduri, fese, coapse, dar şi pe regiunea mamară, unde ades reuşeşte să formeze adevărate adipomastii.

Musculatura scheletică este slab dezvoltată. Masele musculare sînt reduse ca volum şi hipotone. Forţa musculară este scăzută. Deficitul muscular moderat la macroscheli, devine impresionant la eunucoizii slabi, la care reliefurile osoase şi grilajul costal apar bine conturate.

Tegumentele sînt palide, subţiri, netede, uneori cu desenul vascular evidenţiat, reci şi uscate. Deseori sînt aspre şi cu descuamaţie furfuracee. Acrocianoza şi pielea marmoracee sînt frecvente. Tegumentele se ridează, precoce. La faţă, ridurile fine şi dese apar de timpuriu dînd faciesului aspect de senescenţă precoce.

Acneea sau leziunile ei tardive —caracteristice pubertăţii, comedoanele — caracteristice tegumentelor seboreice sînt excepţionale. În schimb, angiectaziile, telangiectaziile şi varicele membrelor inferioare sînt relativ frecvente. De asemenea nevii pigmentari sau vasculari.

b) *Dezvoltarea sexuală.* Sfera sexualizării este constant şi profund afectată în sindromul Klinefelter, deşi deseori este descoperită de medic şi nu acuzată de bolnav. Tulburările afectează cu regularitate sexualizarea postembriofetală, deşi premisele ei sînt fundamentate încă de la formarea gonadelor.

La naştere, organele genitale externe sînt aparent normal conformate. Criptorhidia este relativ frecventă. În copilărie putem suspecta de sindrom Klinefelter subiecţii cu o slabă dezvoltare a dispozitivului genital extern : penis mic şi subţire, dar mai ales testicule mici, rotunde, ferme şi cu sensibilitate diminuată, rafeul scrotal adîncit.

Scanned with OKEN Scanner

Întîrzierea pubertăţii, desfăşurarea sa lentă şi pauperă sînt semne care obligator introduc sindromul Klinefelter în diagnosticul diferenţial al pubertăţilor întîrziate.

Tulburările sexuale evocatoare sînt bine conturate la adult. Ele interesează atît dezvoltarea organelor genitale externe, cît şi sexualizarea corporală în general.

Tulburări ale dezvoltării organelor genitale externe. Penisul, deşi normal conformat, are dimensiuni foarte variate. Nu există o corelaţie între dezvoltarea sa şi restul elementelor sexuale. În medie are 6 cm lungime în stare de flaciditate; valorile individuale oscilează între 3 şi 12 cm. Ca grosime, în raport cu talia este de cele mai multe ori subdezvoltat (fig. 36).

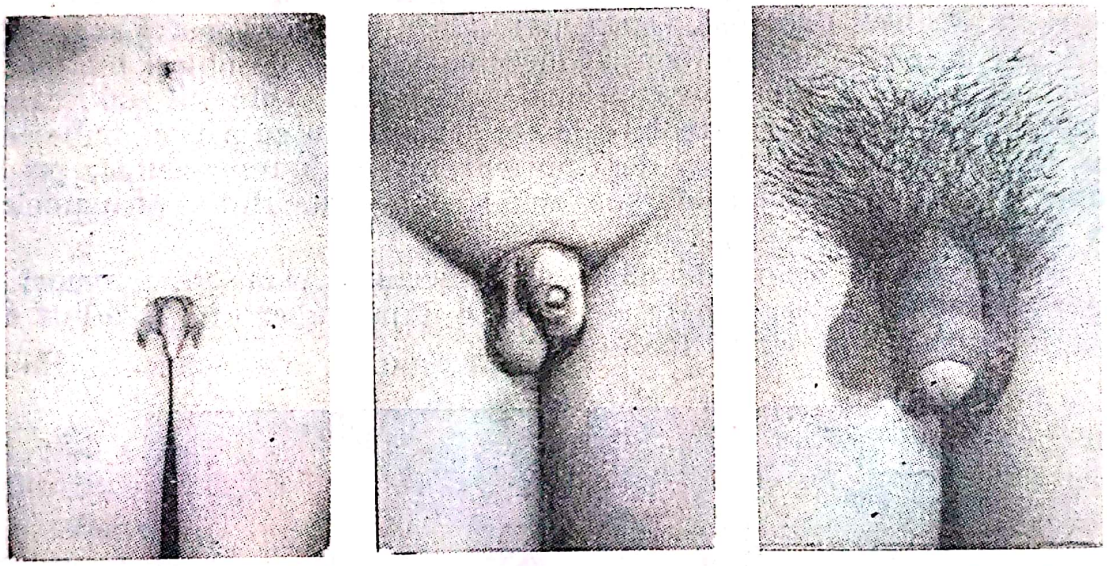


Fig. 36. — Diferite aspecte ale dezvoltării peniene şi scrotale în sindromul Klinefelter.

Prepuţul, ades cu caracter infantil, este alungit şi uşor decalotabil. Glandul este normal diferenţiat, cu meat normal situat.

Scrotul prezintă largi variaţii de dezvoltare, de la scrot redus la pliuri aplatizate, nefaldurat şi nepigmentat, la scrot în bursă strînsă, pînă la scrot dezvoltat, plicaturat şi faldurat normal. Frecvent este asimetric dezvoltat. Rafeul median este ades adîncit, uneori clivînd punga scrotală în două burse bine individualizate. Reflexul duratosian este prezent, normal sau uşor diminuat.

Testiculele sînt constant afectate. În general au sub 2 cm diametru, uneori sînt reduse la mărimea unui bob de mei, greu de diferenţiat palpatoriu. Forma lor este, în general, rotundă, dar poate fi şi ovalară sau aplatizată. Consistenţa, în majoritatea cazurilor este dură, fermă; uneori poate fi flască sau gelatinoasă. Sensibilitatea este constant abolită, iar reflexul cremasterian este păstrat. În general, testiculele sînt coborîte în scrot, rareori se găsesc la orificiul extern. Incidenţa criptorhidiei este astfel relativ mică.

Epididimul pare bine dezvoltat, în contrast flagrant cu dezvoltarea testicului.

Prostata are volum mic şi consistenţă redusă.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburări ale sexualizării corporale. Pilozitatea sexuală masculină este puternic deficitară. Pilozitatea pubiană, prezentă în majoritatea cazurilor, este de obicei rară și inserată orizontal pe pube fără extensie pe linia albă. Pilozitatea facială, absentă în unele cazuri, este rară, parțial dezvoltată, debilă și crește greu în altele. Pilozitatea presternală și periareolară este complet absentă.

Cazurile cu pilozitate masculină relativ normal dezvoltate sînt rare. În cazuistica noastră (60 de cazuri) n-am întîlnit niciunul.

Vocea rămîne nemodificată, păstrînd carcaterul infantil sau bitonal caracteristic puberului.

Ginecomastia, atunci cînd există, constituie una dintre particularitățile sindromului. Frecvența ei variază de la o serie la alta : mică (27,5% în seria lui Gilbert-Dreyfus), foarte mare (70% în seria noastră sau în 2/3 din cazuri în cea a lui Jambon). Ginecomastia este de obicei bilaterală, uneori asimetrică și numai excepțional unilaterală. Volumul său variază de la cel al unei plăci subareolare la cel al unui sîn cu aspect pubescent (fig. 37). Țesutul glandular, deși prezent, este slab reprezentat, predominînd țesutul adipos. Areolele sînt mici și slab pigmentate, iar mameloanele mici și uneori invaginate.

Ginecomastia apare de obicei la pubertate, persistă și uneori se eccentuează după aceea ; poate să apară și după pubertate, la adult sau ahiar la subiecții în vîrstă înaintată.

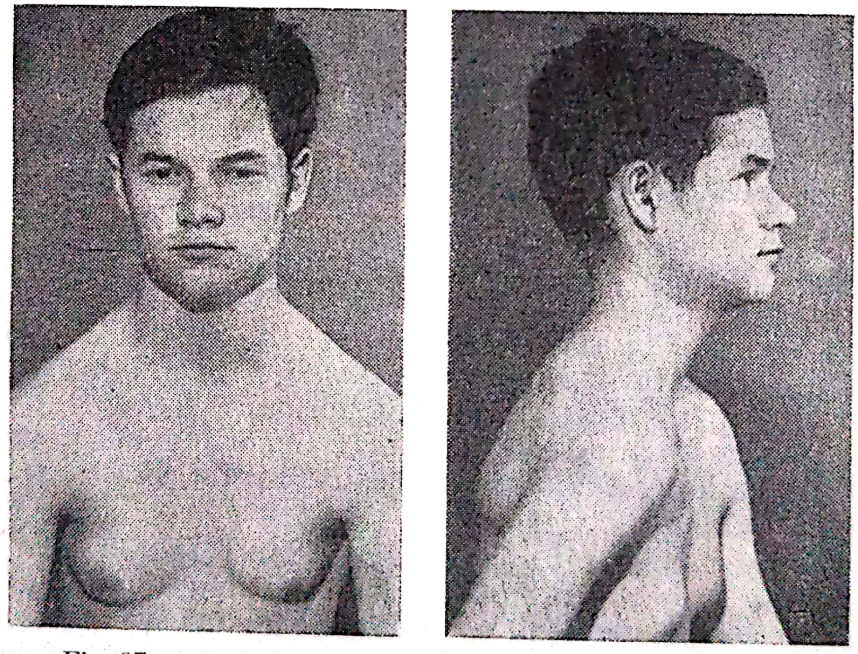


Fig. 37. — Forme de ginecomastie în sindromul Klinefelter.

Dinamica sexuală este puternic afectată în majoritatea cazurilor. Sînt interesante toate componentele ei : apetitul, erecția, ejacularea și orgasmul. În ciuda acestei grave afectări, pacientul manifestă fie indiferență, fie confabulează afirmînd că are un comportament sexual normal. Există însă și cazuri rare în care comportamentul sexual nu este decît parțial afectat sau chiar cvasinormal.

Scanned with OKEN Scanner

Infecunditatea este — cu rare excepţii — regulă. Ea este urmarea azoospermiei care, la rîndul ei, este consecinţa gravelor leziuni orhidisgenetice. S-au descris pînă acum numai cîteva cazuri de fertilitate. Toţi bolnavii aveau un mozaic 46, XY/47, XXY.

c) *Tulburări cardiovasculare.* Malformaţiile congenitale sînt rare. Se pare, totuşi, că bolnavii cu sindrom Klinefelter fac ceva mai frecvent decît indivizii cu cariotip normal arterioscleroză. Cel puţin aşa sugera cercetarea lui Rohde (1966).

d) *Tulburări psihocomportamentale.* În sindromul Klinefelter sînt afectate toate componentele activităţii nervoase superioare. Gradul de afectare variază de la caz la caz şi la acelaşi caz diferitele componente ale activităţii nervoase superioare sînt inegal afectate.

— Oligofrenia este manifestarea cea mai frecventă (aproximativ 25% au un deficit psihic). Gradul debilităţii mentale este însă extrem de variabil, ocupînd toate treptele intermediare între inteligenţa uşor deficitară şi idioţie.

— Atenţia, atît cea voluntară, cît şi cea spontană, este redusă prin dezinteres, abulie şi hipotonie afectivă.

— Voinţa este redusă, puterea de concentrare slăbită.

— Memoria este deficitară atît prin incapacitatea de fixare a atenţiei, cît şi prin tulburările voliţionare.

— Afectivitatea este scăzută, superficială şi colorată cu o labilitate emotivă neadecvată circumstanţelor.

— Activitatea este redusă; oboseşte uşor fizic şi intelectual.

— Comportamental, klinefelterienii sînt leneşi, impulsivi, indolenţi, infantili, asociabili, confabulanţi sau mitomani.

Delincvenţa. Observaţii sporadice, dar mai ales cercetări sistematice au arătat că frecvenţa bărbaţilor cromatin-pozitivi este semnificativ mai mare (1—4%) în serii constituite din delincvenţi înapoiaţi mental decît în populaţia generală. Casey (1966) a găsit 21 de bolnavi cu sindrom Klinefelter printre 942 (2,2%) de înapoiaţi mental cu comportament antisocial. Bartlett şi colab. (1968) au întîlnit 2 bărbaţi 47,XXY printre 204 criminali internaţi într-o închisoare specială. Cea mai mare incidenţă a fost descoperită într-o închisoare pentru criminali periculoşi. Adunînd însă toate datele raportate, Nielsen (1969) a găsit un procent mult mai important decît cel menţionat mai înainte: 12,4. Dar, aşa cum remarcă tot el, deoarece mulţi dintre bolnavi au fost descoperiţi în spitalele de psihiatrie sau în instituţii speciale, frecvenţa nu apare deosebit de ridicată.

Cîteva studii au fost consacrate delincvenţilor cu coeficient mental normal. Rezultatele sînt diferite: în timp ce Wegmann şi colab. (1963) nu au găsit nici o diferenţă între incidenţa bărbaţilor cromatin-pozitivi din închisori (0,15%) şi cea din populaţia generală, Hook şi Kim (1970) au descoperit două cazuri printre 231 de copii sub 13 ani (0,86%).

Relaţia dintre complementul cromozomial şi comportament rămîne neclară. În unele cercetări au fost selecţionaţi numai indivizii înalţi, cu un ritm de creştere particular. Or, nu se ştie dacă nu există cumva o relaţie între înălţimea mare şi tendinţa la agresivitate (Baker şi colab., 1970). Nu se ştie de asemeni care este rolul ginecomastiei şi al hipogonadismului în comportamentul anormal. Baker presupune că factorii social-economici

Scanned with OKEN Scanner

defavorabili au o participare deosebită. Indivizii normali, chiar în condiţii de mediu nefavorabile, reacţionează normal. Bărbaţii cu sindrom Klinefelter au însă frecvent un uşor deficit mental şi leziuni cerebrale, ceea ce favorizează apariţia unui comportament antisocial.

Bolnavii cu sindrom Klinefelter fac relativ rar tulburări psihice majore. Sumarizînd datele celor mai importante cercetări făcute pînă în 1969, Nielsen (1969) ajungea la concluzia că numai 0,55% dintre schizofrenici sînt cromatin-pozitivi (în unele studii diagnosticul de sindrom Klinefelter a fost confirmat prin analiza cromozomilor). În cercetarea cea mai importantă, făcută de Maclean şi colab. (1968), frecvenţa bărbaţilor cu sindrom Klinefelter nu era semnificativ mai mare printre schizofrenici (0,38%) decît în seria de control alcătuită din bolnavi fără tulburări psihice (0,24%). Se pare că nu există nici o relaţie între anomalia cromozomială şi schizofrenie. De asemeni nu apare nici o corelaţie între sindromul Klinefelter şi sindromul maniaco-depresiv.

În schimb, 13% dintre bolnavii cu psihoze psihogene au şi sindrom Klinefelter, valoare mult mai mare decît cea găsită în populaţia generală. Aşa cum subliniază Nielsen (1971), depresiunea psihogenă şi paranoia psihogenă sînt psihozele cele mai frecvente.

S-au raportat uneori bolnavi cu sindrom Klinefelter homosexuali, travestiţi şi pedofili. Frecvenţele observate sînt destul de mari: 3,6% — 2,4% şi respectiv 1,9%. Cele mai multe observaţii au fost făcute însă printre bolnavii internaţi în clinici de psihiatrie. De aceea s-a presupus că deviaţiile sexuale nu sînt o consecinţă a anomaliei gonozomiale.

Forme clinice. Tipurile antropologice ale sindromului Klinefelter, polarizînd în jurul lor anumite elemente clinice, reuşesc să contureze adevărate „forme clinice": juvenilă, hipoandrică, eunucoidă şi ginoidă.

— *Forma juvenilă:* în afara trăsăturilor morfologice caracteristice, juvenilii au ţesutul adipos şi muscular slab dezvoltat, penisul infantil, pilozitatea masculină practic nedezvoltată, frecvent ginecomastie.

— *Forma hipoandrică* este cea mai echilibrată nu numai sub aspect antropometric, dar şi sub aspect clinic: penis relativ bine dezvoltat, ginecomastie rară, pilozitate masculină slab dezvoltată, dezvoltare moderată a ţesutului adipos şi muscular.

— *Forma eunucoidă,* ale cărei caractere antropometrice tipice se completează cu penis subdezvoltat, pilozitate masculină absentă, musculatură slab dezvoltată, ţesut adipos relativ bine dezvoltat, ginecomastie rară.

— *Forma ginoidă* este particulară nu numai prin tipologia antropometrică, dar şi prin alte particularităţi care plastifiază modelul feminin: panicul bine reprezentat şi dispus pe zonele caracteristic feminine, ginecomastie frecventă şi în lipsa ei adipomastie importantă, tegumente glabre şi penis infantil.

Acestor forme clinice le corespund, după cum vom arăta, şi particularităţi lezionale şi funcţionale orhitice. De fapt, ele nu sînt decît expresia clinică a intensităţii insuficienţei orhitice şi a modului în care disgonozomia XXY se manifestă în spaţiul extragonadal.

Hormonologie. Deşi cercetările nu au reuşit să epuizeze domeniul hormonologiei klinefelteriene, datele cunoscute sînt suficiente pentru formularea unor concluzii de ansamblu.

Scanned with OKEN Scanner

Testosteronul plasmatic este semnificativ scăzut.

Eliminarea 17-cetosteroizilor totali (dozaţi prin metoda Dreckter) este în general scăzută ; în unele cazuri, valorile se situează la limita inferioară a normalului sau chiar în sfera de variabilitate a normalului.

Cromatograma 17-cetosteroizilor evidenţiază scăderea fracţiunilor A—E (Androsteron-Etiocolanolon), fracţiuni predominant provenite din gonadă.

Inhibiţia corticosuprarenalei arată o scădere a 17-cetosteroizilor totali şi o scădere proporţională a fracţiunilor cromatografice (DHA, A—E, 11-oxi).

Stimularea cu gonadotrofine corionice a testicului în condiţii de inhibiţie corticosuprarenală arată un răspuns gonadic variabil : nul în unele cazuri, prezent dar subnormal în altele.

Eliminarea estrogenilor se face în unele cazuri la valori care depăşesc variaţiile normale, în alte cazuri, valorile sînt scăzute. În proba de inhibare corticosuprarenală cu stimulare gonadotrofinică valorile estrogenilor cresc.

Analiza datelor privind biosinteza sexoizilor gonadici demonstrează o mare variabilitate de comportament a testicului klinefelterian : de la o activitate apropiată de limitele inferioare ale normalului la cvasitotala sa incompetenţă hormonogenetică.

Eliminarea gonadotrofinelor urinare este în marea majoritate a cazurilor crescută (între 50 şi 100 U.S.) şi numai rareori normală. Fracţiunea FSH este net crescută, LH variabilă dar, se pare, fără modificare de ritm.

Funcţia tiroidiană este afectată. Metabolismul bazal, iodemia şi iodocaptarea sînt scăzute. Stimularea cu TSH este pozitivă.

Tulburările metabolice au fost destul de puţin studiate. S-a remarcat că bolnavii cu sindrom Klinefelter au semnificativ mai des (5%) diabet zaharat decît populaţia generală. Prin proba de hiperglicemie provocată, cu sau fără sensibilizare la cortizol, şi prin testul la tolbutamidă s-a observat că 22,5% dintre aceşti bolnavi au diabet preclinic. De asemenea, diabetul clinic şi preclinic a fost frecvent constatat în fratriile sau ascendenţa klinefelterienilor.

Histopatologic, testicul klinefelterian prezintă o mare gamă de leziuni. Sînt afectate toate dispozitivele structurale ale testicului : peretele tubular, celularitatea tubulară şi interstiţială, vasele. Leziunile diferă de la caz la caz şi, mai mult, în aceeaşi gonadă şi chiar pe aceeaşi secţiune microscopică (Milcu şi colab., 1971 d) (fig. 38).

Peretele tubular este aproape întotdeauna modificat. În general, el apare îngroşat, conturat de un manşon de colagen, care poate prinde peretele în întregime. Celulele Sertoli sînt, în general, prezente. Uneori sînt rare, alteori ceva mai numeroase. Elementele liniei seminale sînt, în marea majoritate a cazurilor, reprezentate doar prin spermatogonii şi spermatociţi de ordinul I ; sînt şi cazuri în care chiar şi aceste elemente sînt rare sau absente.

Leziunile tubului seminifer sînt observate în cele mai variate combinaţii : tubi cu peretele îngroşat sau nu, cu celularitatea păstrată, dar constituită fie din celule Sertoli, fie din celule Sertoli, spermatogonii şi sperma-

Scanned with OKEN Scanner

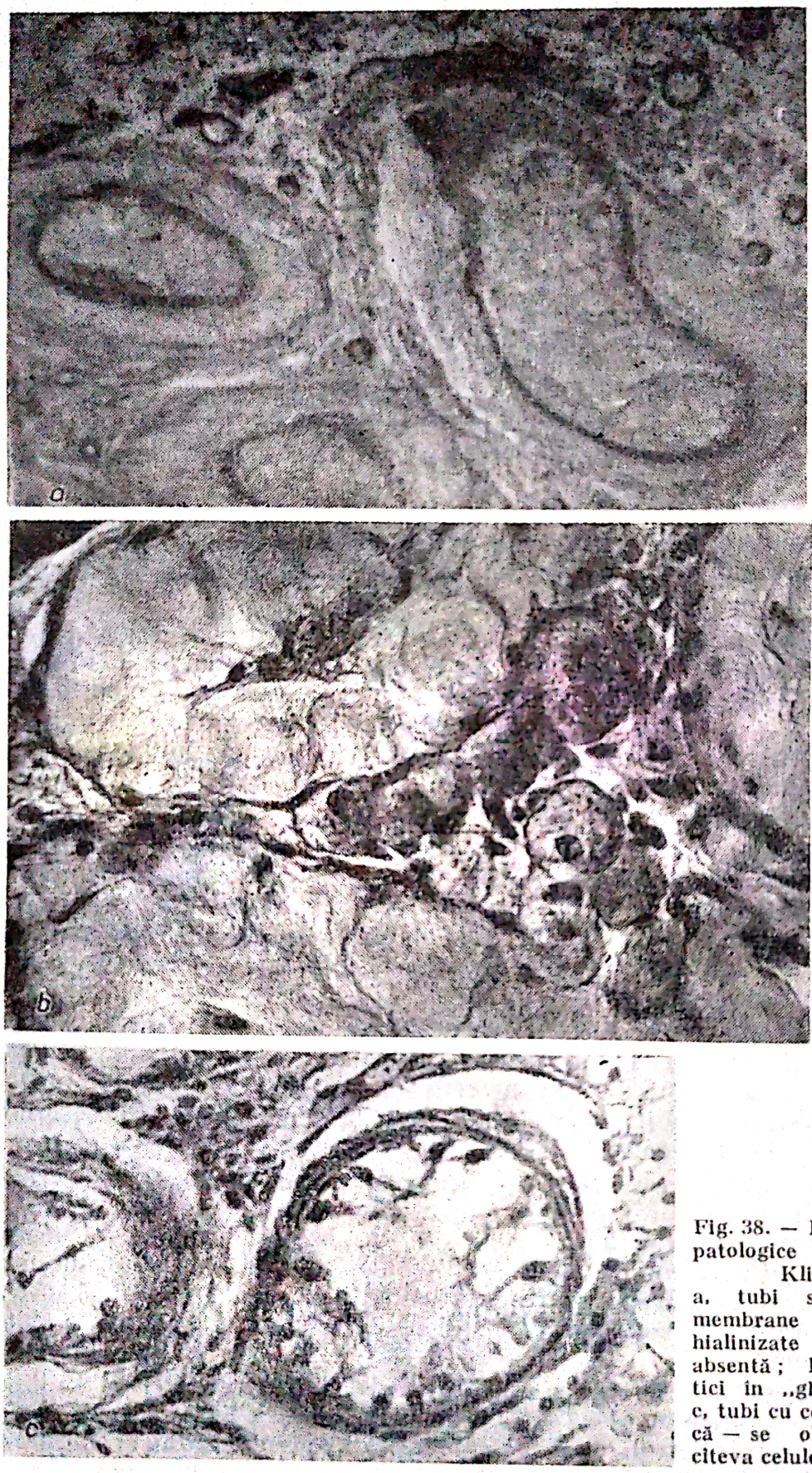


Fig. 38. — Leziunile morfopatologice în sindromul Klinefelter.
a, tubi spermatici cu membrane puternic sclerohialinizate și celularitate absentă; b, tubi spermatici în „ghem de cilți"; c, tubi cu celularitate săracă — se observă numai cîteva celule Sertoli.

Scanned with OKEN Scanner

tociţi, sau fără celularitate etc. Uneori hialinizarea invadează tot lumenul, tubul apărînd ca un „ghem de cîlţi", alteori dispare întreaga structură a tubului, în locul lui rămînînd o amprentă, „fantomă". Celulele Leydig sînt uneori rare şi dispersate în interstiţiul intertubular, alteori sînt numeroase şi aglomerate în adevărate formaţiuni pseudoadenomatoase. Morfologia celulelor este de asemenea afectată : dimensiuni reduse, anizocitoză, anizocarioză, cu numeroase bule PAS-pozitive. Stroma este întotdeauna puternic hialinizată sau chiar sclerozată. Vasele au pereţi îngroşaţi prin sclerohialinizare.

Ca o particularitate a leziunilor histopatologice, consemnăm prezenţa granulaţiilor intratubulare de natură glicogenică sau mucopoliproteică, precum şi prezenţa cromatinei sexuale în celulele Sertoli sau Leydig.

Leziunile evoluează în timp, de la simplu la complex, de la intensităţi moderate la intensităţi grave (Milcu şi colab., 1971). În copilărie, leziunea constă dintr-o uşoară îngroşare a membranei tubulare şi o relativă sărăcire a populaţiei gonocitare. La pubertate, ea se intensifică brusc, manşonul hialin peritubular se îngroaşă evident, iar linia spermatogenetică se amputează la nivel de spermatocit de ordinul I. Treptat, leziunea se agravează : hialinul cuprinde lumenul tubului şi spermatociţii de ordinul I, apoi spermatogoniile dispar ; celulele Sertoli persistă cel mai mult. În final, întregul tub este invadat fie de o masă scleroasă dură — „tub în coadă de pipă" — fie de hialin — „tub de cîlţi" — sau este înlocuit printr-o amprentă — „fantomă tubulară". Autenticitatea acestei evoluţii spre agravare progresivă a fost demonstrată prin biopsii practicate la acelaşi bolnav la vîrste diferite. Viteza de defăşurare a agravării în timp este diferită de la bolnav la bolnav şi chiar între testiculele aceluiaşi bolnav.

Dermatoglifele prezintă puţine modificări. Numărul total de creste scade puţin faţă de media normală. În acelaşi timp, frecvenţa arcurilor creşte de la 3,5 % în populaţia generală la 8 %. Se pare astfel că diminuarea numărului de creste se datoreşte creşterii numărului de arcuri (Dallapiccola, 1968).

Cancerul de sîn. Se pare că bolnavii cu sindrom Klinefelter fac mai frecvent decît bărbaţii normali carcinom de sîn. Asociaţia observată de Jackson şi colab. (1965) a fost confirmată de Harnden şi colab. (1971), care au studiat cromatina sexuală la 150 de bărbaţi cu carcinom de sîn. Trei dintre ei au putut fi studiaţi citogenetic : doi aveau cariotip 47, XXY şi unul un mozaic 46, XX/47, XXY. Unul dintre bolnavii nestudiaţi citogenetic cromatin-pozitiv era fertil, fapt care sugerează că el era purtătorul unui mozaic 46,XY/47, XXY. Sumarizînd toate cazurile studiate, Harnden ajunge la concluzia că 37,6‰ dintre bolnavii cu carcinom de sîn au un sindrom Klinefelter. Incidenţa este mult mai mare decît cea găsită la naştere.

Tulburări asociate nereditare. Prezenţa unui X suplimentar ar favoriza apariţia unei patologii de tip feminin. Hiperostoza frontală internă a fost observată în 8 % dintre cazuri. Această anomalie este întîlnită îndeosebi printre femei şi pare să fie totuşi de origine genetică.

Becker şi colab. (1968) observau că şi artrita reumatismală pare relativ frecventă (4 %) ; incidenţa este mai mare decît cea observată printre bărbaţii normali.

Scanned with OKEN Scanner

S-au mai descris bărbaţi 47, XXY cu astm şi boli pulmonare cronice, dar este greu de spus dacă este sau nu o asociaţie întîmplătoare.

Se pare că tulburările circulatorii periferice sînt relativ frecvente. S-a insistat asupra ulcerelor crurale rezistente la terapie. Mai mult, s-a presupus că această tulburare ar putea fi unul dintre simptomele sindromului Klinefelter.

Asocierea sindromului Klinefelter cu diferite tulburări ereditare. Sindromul Klinefelter se poate asocia cu orice altă tulburare condiţionată genetic. Mutaţiile recesive legate de sex care se manifestă doar în stare homozigotă, aşa cum se întîmplă la femeile normale XX, vor apărea mai frecvent la bolnavii XXY decît la indivizii XY.

Numărul teoretic posibil al asociaţiilor trebuie să fie mare. Dacă pînă acum s-au raportat puţine observaţii, aceasta se datoreşte faptului că, în mod obişnuit, tulburările ereditare asociate sînt mai importante decît cele condiţionate de un cromozom X suplimentar. Probabil şi mai des a fost ignorată posibilitatea unei asemenea asocieri.

Astfel s-au descris bolnavi cu sindrom Klinefelter şi tulburări condiţionate de o singură mutaţie genică ; ataxie cerebelară, miotonie, fenilketonurie, porfirie, sindrom Marfan, acondroplazie.

Un loc particular îl ocupă discromatopsia, tulburare condiţionată de o mutaţie recesivă legată de sex. Anomalia apare mult mai des la bărbaţii normali (8 %) decît la femeile normale (0,5 %). La bărbaţii cu sindrom Klinefelter anomalia este întîlnită în 3 % dintre cazuri. Bărbaţii XXY pot prezenta firește şi variate boli condiţionate poligenic. Cea mai importantă pare să fie ulcerul duodenal — 20 % în seria lui Nielsen (1969). Explicaţia asociaţiei este necunoscută.

Diagnostic. Semnele clinice ale sindromului Klinefelter au doar valoare orientativă. Sindromul androgencarenţial, ginecomastia, aspectul general al organelor genitale externe etc. nu sînt caracteristice sindromului Klinefelter ; ele se regăsesc şi în alte forme etiopatogenice de insuficienţă orhitică (de ex., hipogonadismul hipogonadotrop, aplazia olfactogerminală, afecţiunile mezologice ale testicululuí, sindromul testiculelor nefuncţionale etc.).

Din ansamblul semnelor clinice, ceea ce dă oarecare specificitate sindromului sînt unele particularităţi ale organelor genitale externe : testiculele foarte mici, în contrast cu dezvoltarea epididimului, şi rafeul scrotal adîncit şi hiperpigmentat.

Dintre semnele hormonale, o valoare diagnosticală deosebită o au eliminările crescute ale gonadotrofinelor urinare. Dar ele nu demască decît lezarea primitivă a gonadei, fără a preciza şi cauza ei.

Examenul morfopatologic al gonadei aduce informaţii mai importante. Deşi sclerohialinizarea tubulară şi afectarea celularităţii au fost considerate ca particulare sindromului, în realitate ele sînt lipsite de orice specificitate. Ele par mai degrabă o reacţie şablon a testicululuí agresionat sau pus în condiţii nefiziologice de dezvoltare. Aceleaşi modificări se regăsesc şi în criptorhidiile mecanice, hipogonadismul hipogonadotrop, leziunile sistemului nervos, diabet etc.

Două elemente morfopatologice dau însă specificitatea de leziune klinefelteriană : prezenţa granulaţiilor intratubulare PAS-pozitive şi

Scanned with OKEN Scanner

prezența corpusculului sexual în celulele Leydig și Sertoli. Cromatina sexuală, atunci cînd este găsită, și aceasta se întîmplă în majoritatea cazurilor, aduce diagnosticul de certitudine.

Certitudinea de sindrom Klinefelter și deci elementul patognomonic de diagnostic este prezența unui cromozom X în plus.

Riscul nașterii unui copil cu sindrom Klinefelter este condiționat de vîrsta mamei. El a fost calculat de Hecht și colab. (1969):

Vîrsta mamei	Riscul de a avea un copil 47, XXY pentru fiecare naștere
14—19	0,00122
20—24	0,00122
25—29	0,00137
30—34	0,00197
35—39	0,00365
40—44	0,00876
45—	0,01991

Sindromul 46, XY/47, XXY

Un număr foarte mare de observații demonstrează că bolnavii cu acest mozaic prezintă aceleași tulburări clinice ca și bolnavii 47, XXY. Pe serii mari apar însă cîteva mici deosebiri. Astfel, bărbații cu acest mozaic sînt mai scunzi decît bolnavii cu o singură linie celulară 47, XXY. Înălțimea bărbaților cu mozaic 46, XY/47, XXY este similară cu cea a populației generale și au mai rar ginecomastie. În rest, leziunile gonadale și semnele de hipogonadism sînt la fel de intense în ambele grupe.

În general, în formele cu mozaic, manifestările clinice sînt mai variabile decît la bolnavii 47, XXY. Ayraud și colab. (1970) observă că în anumite mozaicuri constituite din trei linii celulare: 46, XY/47, XXY/48, XXYY sau 46, XX/47, XXY/ 48, XXXY, tabloul clinic este incomplet. În aceste variante, ginecomastia este de obicei absentă sau puțin dezvoltată. Dar este imposibil să se diferențieze forme clinice nete (Ionescu și colab., 1971; Milcu și colab., 1971e).

Sindromul 48, XXXY

Este una dintre variantele rare ale sindromului Klinefelter. Din 1960, de cînd a fost descoperit, pînă acum s-au raportat aproximativ 50 de cazuri.

Anomalia cromozomială este rezultatul unei duble non-disjuncții cromozomiale materne, în prima și cea de-a doua diviziune meiotică a ovogenezei. S-a format deci un ovul XXX care, fecundat, a generat un zigot XXXY.

Apariția accidentului pare favorizată de vîrsta mamei. Astfel, în S.U.A. curba de repartiție a vîrstei materne are un caracter bimodal, cu un vîrf între 25 și 29 de ani și unul între 40 și 44 de ani (Tumba, 1974).

Scanned with OKEN Scanner

Se pare astfel că pe lîngă vîrsta maternă mai intervine încă un factor, necunoscut încă (fig. 39).

Sub raport clinic, bărbaţii 48, XXXY prezintă numeroase similitudini cu bărbaţii 47, XXY. Se deosebesc prin :

— debilitate mentală accentuată ; coeficientul de inteligenţă este mic ; media este de numai 60,7 ;

— fenomenele de hipogonadism sînt accentuate, testiculele sînt mici şi, spre deosebire de sindromul XXY, adesea criptorhide. Penisul

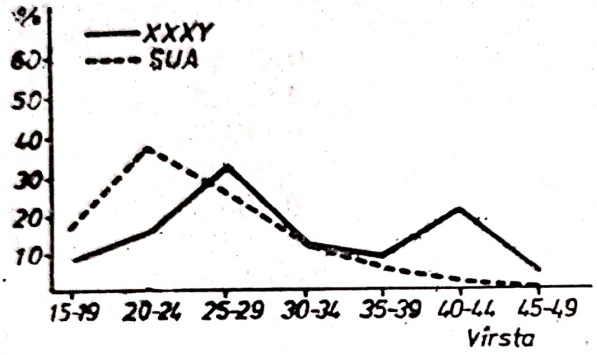


Fig. 39. — Vîrsta maternă la naşterea copiilor XXXY comparată cu cea a mamelor din populaţia generală. S.U.A., 1968 (după Tumba, 1973).

este mic sau la limita inferioară a normalului. Leziunile gonadale sînt însă similare cu cele din sindromul Klinefelter clasic.

Caracterele sexuale secundare sînt puţin dezvoltate : pilozitatea pubiană rară şi cu distribuţie feminină. Barba este rară. S-au descris numai cîteva cazuri cu pilozitate normală (Milcu şi colab., 1971 a, b).

Ginecomastia, rară în sindromul XXY, este prezentă destul de frecvent.

Anomaliile somatice sînt relativ rare. S-au raportat cîteva stigmate : epicantus, hipertelorism, atrofie a fundului de ochi.

Microcefalia este constantă.

Sînt rare cifoscolioza, sinostoza radio-cubitală şi limitarea mişcărilor cotului.

Sindromul 49, XXXXY

Este o variantă rară a sindromului Klinefelter. Pînă acum s-au descris cel puţin 75 de cazuri.

După toate probabilităţile anomalia citogenetică este deseori rezultatul fecundării unui ovul XXXX de către un spermatozoid normal. Că este aşa o demonstrează faptul că vîrsta mamelor care au născut asemenea copii este de 28 $\pm$ 1,9 ani (Tumba, 1974), semnificativ mai mare decît a seriilor martor. După datele lui Tumba, vîrsta maternă are o distribuţie bimodală, cu un vîrf la 29 de ani şi altul în jurul vîrstei de 40 de ani, observaţie care sugerează că în afara vîrstei mai intervine şi alt factor (fig. 40). Studiul grupei sanguine Xg confirmă aceeaşi observaţie. Vîrsta tatălui nu are nici un rol.

Tabloul clinic se deosebeşte semnificativ de cel observat în mod obişnuit în sindromul Klinefelter 47, XXY. Accentuarea fenomenelor de

hipogonadism, înapoiere mentală, prezența de multiple malformații somatice favorizează descoperirea timpurie a sindromului. Cea mai mare parte dintre purtători sînt descoperiți înainte de 20 de ani.

Așa cum remarcam, această variantă prezintă aspecte particulare. Nou-născutul are o greutate mai mică decît cea normală. Tulburările se accentuează apoi cu vîrsta. Talia rămîne ceva mai mică decît media copiilor de aceeași vîrstă, dar ulterior, datorită închiderii tîrzii a cartilajelor de creștere, se va apropia de normal. Adultul are proporții eunucoide.

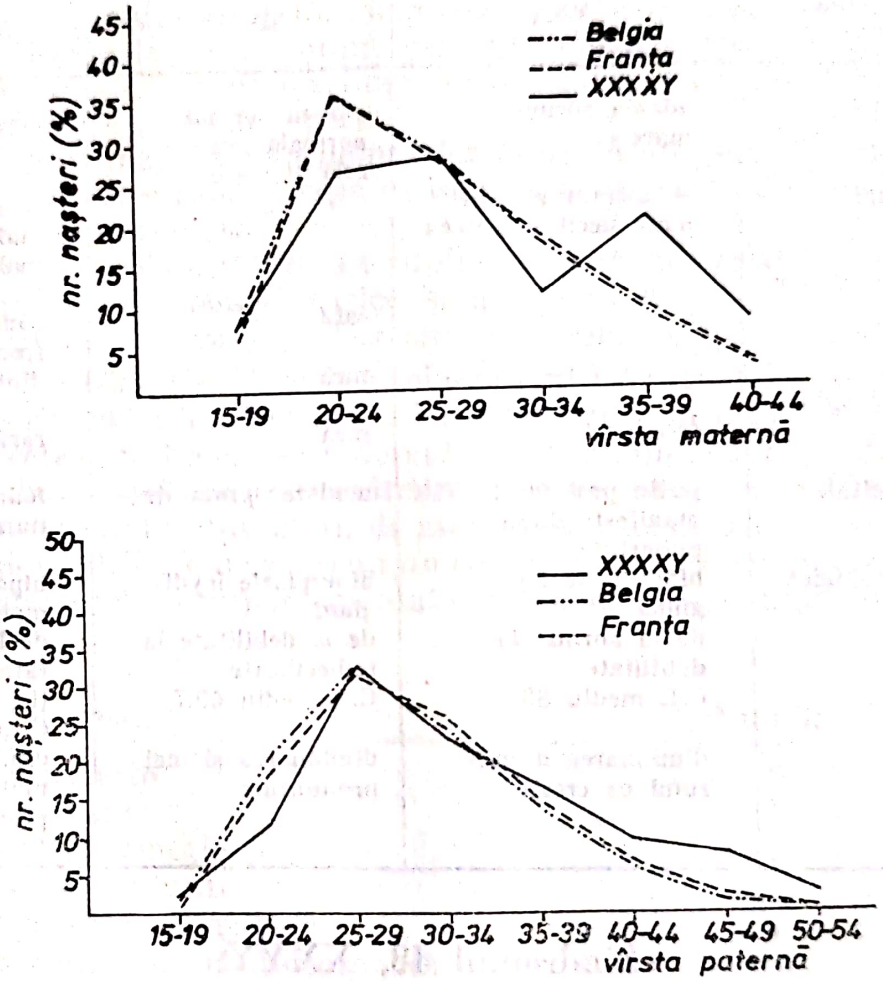


Fig. 40. — Vîrsta parentală la naşterea copiilor XXXXY comparată cu a mamelor și a taților din populația normală a Belgiei și Franței (după Tumba, 1975).

Printre cele mai importante malformații somatice sînt și cele ale craniului. Faciesul reamintește de cel al copiilor cu sindrom Down.

Deseori bolnavii cu acest cariotip sînt microcefali, au hipertelorism, ptoză palpebrală, epicantus, strabism; rădăcina nasului este largă; anomaliile dentare sînt extrem de frecvente; fața este prognată; uneori se adaugă și o fantă palatină. S-au citat de asemenea variate malformații scheletice: sinostoză radio-cubitală proximală, anomalii ale coloanei vertebrale, coxa valga și genu valgum, clino-, zigo- și sindactilie. Organele genitale externe sînt marcat hipoplazice: penisul este mic,

iar scrotul uneori nedezvoltat. Criptorhidia este frecventă. Leziunile histologice ale gonadelor sînt deosebit de evidente, fibroza tubulară apare precoce, iar în ţesutul interstiţial nu se pot deosebi celule Leydig. Chiar la copii, numărul de tubi este foarte mic. Înapoierea mentală este constantă şi profundă (tabelul nr. 7).

Tabelul nr. 7

Caracteristicile clinice ale bolnavilor XXY, XXXY şi XXXXY (după Tumba, 1975)

Caracteristici clinice	XXY	XXXY	XXXXY
Aspectul feţei	adesea normal	adesea normal	dismorfic
Înălţime	mare	normală sau relativ mare	mică
Membre lungi	+ anvergură mai mare decît înălţimea	+	+ anvergură mai mică decît înălţimea
Limitarea mişcărilor cotului	—	rară	constantă
Sinostoză radio-cubitală	—	rară	frecvenţă: 50% dintre cazuri
Brahimezofalangie	—	—	+
Ginecomastie postpubertară	frecventă	rară	rară
Anomalii genitale	puţin pronunţate manifeste după pubertate	moderat pronunţate	foarte pronunţate
Anomalii histologice	hiperplazie leydigiană	hiperplazie leydigiană	hipoplazie leydigiană
Inteligenţă	de la normal la debilitate C.I. mediu 83	de la debilitate la imbecilitate C.I. mediu 60,7	de la debilitate la idioţie C.I.mediu 38,8
Dermatoglife	diminuarea numărului de creste	diminuarea şi mai pronunţată	diminuarea mult mai pronunţată

Sindromul 48, XXYY

Iniţial, în 1960, purtătorii acestei anomalii cromozomiale au fost numiţi „dublu-masculi". Dar numele este eronat, deoarece în ciuda echilibrului gonozomial, bolnavii prezintă numeroase tulburări.

Anomalia cromozomială este produsul fecundării unui ovul XX de către un spermatozoid YY. Aceasta înseamnă că a avut loc o non-disjuncţie şi în ovogeneză şi în spermatogeneză. Numărul cazurilor raportate pînă acum este destul de mic, cel puţin 70.

Elementele esenţiale ale sindromului sînt similare cu cele ale sindromului 47, XXY. Un Y suplimentar adaugă caractere noi. Cei mai mulţi dintre bărbaţii XXYY sînt înalţi, mai înalţi decît cei cu cariotip XXY. Raportul dintre segmente este sub 1.

Diferenţierea sexuală este deficitară. Penisul este mic, iar gonadele hipoplazice. Criptorhidia este relativ frecventă, îndeosebi printre copii.

Scanned with OKEN Scanner

Gonadele au structură tipic klinefelteriană. Nu s-au găsit leziuni particulare.

Ginecomastia apare la mai mult de jumătate dintre bolnavii trecuți de 12 ani. Pilozitatea pubiană are caractere androide sau ginoide.

Malformațiile somatice sînt rare. În unele cazuri, craniul este mare, cu sinusurile frontale dezvoltate, masivul facial larg, prognat, reamintind de acromegalie. Urechile sînt jos inserate. Anomaliile oculare: cataractă, strabism, completează seria anomaliilor faciale.

S-au descris mult mai frecvent variate *malformații ale sistemului osos*: sinostoză radio-cubitală, îngroșări ale extremităților claviculei, deformări vertebrale. Osteoporoza pare un fenomen comun. Borgaonkar (1970) a remarcat și prezența unor anomalii ale membrelor inferioare: picior echinovarus, picior plat.

Deși marea majoritate a bolnavilor prezintă una sau mai multe malformații, ele nu au o semnificație deosebită, deoarece multe sînt întîlnite și în populația generală.

Peterson și colab. (1966) au subliniat frecvența relativ mare a leziunilor cutanate: angioame, varice și acrocianoză.

Malformații viscerale au fost citate extrem de rar.

Aspecte psihologice. Deoarece cei mai mulți dintre indivizii XXYY au fost descoperiți în serii selecționate de delincvenți cu talie mare și deficit psihic, aspectele psihologice cunoscute sînt neconcludente. Probabil ei prezintă tulburări psihice asemănătoare celor pe care le au bărbații XXY. Coeficientul de inteligență ar fi, de asemenea, asemănător, deși majoritatea bărbaților XXYY cunoscuți au un coeficient de inteligență subnormal.

Caracteristicile comportamentale sînt sumarizate după Borgaonkar (1970):

Caracteristica	Număr
Agresivitate	8
Delincvenți	5
Probleme emoționale	5
Homosexualitate	1
Agresivitate sexuală	6
Integrare socială defectuoasă	9
Integrare socială normală, fără nici un fel de tulburări psihice	7

Examenele biologice nu aduc nici un fel de date semnificative. Gonadotrofinele urinare sînt crescute la aproape toți bolnavii trecuți de vîrsta de 16 ani. 17-cetosteroizii se găsesc în cantități variabile, normale sau subnormale.

Dermatoglifele sînt un element de diagnostic relativ important. Se observă o reducere importantă a numărului total de creste, o creștere a frecvenței arcurilor, creasta simiană este prezentă în ceva mai mult de o cincime din cazuri, triradiusul palmar este intermediar și uneori distal. Foarte frecvent (78,6%) există și desene hipotenare (Alter, 1966; Borgaonkar, 1970). Dar Shiono (1969), analizînd dermatoglifele unor japonezi XXYY, arată că rezultatele menționate mai înainte trebuie analizate cu

Scanned with OKEN Scanner

prudenţă şi că singurele caracteristici ale cariotipului XXYY sînt desenele hipotenare însoţite de triradius ulnar. Aceste elemente ar permite diferenţierea cariotipului XXYY de XXY.

Sindromul 46, XX

În 1964, De la Chapelle şi colab. şi Therkelsen au descris primii bărbaţi cu cariotip feminin, 46, XX. Descoperirea a generat numeroase discuţii. Mai întîi, un asemenea cariotip contrazicea toate datele cunoscute, date conform cărora orientarea embrionului în sens masculin este condiţionată de prezenţa unui cromozom de sex Y. Apoi trebuiau conturate consecinţele clinice ale acestui cariotip.

Pînă în prezent s-au descris cel puţin 50 de asemenea cazuri. Trebuie remarcat că nu este vorba de cazurile de intersexualitate, mai exact de hermafroditism adevărat, cu cariotip XX, ci exclusiv de indivizi fenotipic masculin.

Citogenetic, în toate cazurile, în culturile de sînge periferic, piele şi gonade, s-a găsit o singură linie celulară: 46, XX.

Frecvenţă. Sindromul este extrem de rar: 1/10 000 de nou-născuţi băieţi (De la Chapelle, 1971). În serii selecţionate de înapoiaţi mental sau de delincvenţi handicapaţi mental n-a fost găsit nici un caz. Într-o serie de 105 hipogonadici noi am descoperit un singur bărbat XX (Ionescu şi colab., 1976).

Clinic, bărbaţii XX seamănă foarte bine cu bărbaţii cu sindrom Klinefelter. Înălţimea este normală sau relativ mare.

Semnele de hipogonadism sînt deseori evidente: testiculele sînt mici, penisul este normal sau uşor hipoplazic, pilozitatea pubiană are caracter ginoid. Aceste caractere nu sînt însă generale.

Ginecomastia, care dealtminteri nu este un caracter obligator în sindromul Klinefelter tipic, este prezentă în aproximativ jumătate dintre cazuri. Aceasta este concluzia analizei unui număr suficient de mare de cazuri şi pare corectă. Nu se poate stabili nici o corelaţie între valorile hormonale şi ginecomastie. S-au descris bolnavi cu ginecomastie importantă şi valori normale de 17-KS, 17-OH, cu valori coborîte de estrogeni, care cresc după administrarea de HCG, şi cu valori foarte mari de gonadotrofine (peste 200 U/24 h), precum şi bolnavi cu ginecomastie moderată şi cu valori hormonale reduse. Numai GUT erau în limite normale.

Morfopatologia gonadei. Leziunile gonadale sînt superpozabile uneori celor observate în sindromul Klinefelter tipic: tubi seminiferi rari, scleroza̧ţi, care conţin numai celule Sertoli, hiperplazie difuză a ţesutului interstiţial. Foarte rar se observă cîteva gonocite. În ţesutul interstiţial nu apar cristale Reinke. Azoospermia este constantă.

S-au descris însă şi bolnavi cu aplazie germinală tipică (Del Castillo). În asemenea cazuri, tubii au dimensiuni normale, dar conţin numai celule Sertoli, cu aspect obişnuit, ţesutul interstiţial este normal sau uşor hiperplaziat şi lipseşte scleroza intertubulară (Luciani, 1969). Într-un alt caz, gonadele prezentau leziuni intermediare între aplazie germinală şi sclerohialinizarea klinefelteriană.

Scanned with OKEN Scanner

Dezvoltarea psihică este variată; s-au descris bolnavi cu coeficient de inteligență normal (Luciani, 1969) și bolnavi deficienți (De la Chapelle, 1964; Grouchy și colab., 1967).

Eliminările hormonale sînt oarecum asemănătoare celor din sindromul Klinefelter. Gonadotrofinele urinare se situează la limita inferioară a limitelor de variație observate printre bărbații 47, XXY, iar eliminările de 17-cetosteroizi și androgeni sînt ceva mai mici decît cele mai multe dintre valorile observate la bolnavii cu sindrom Klinefelter. Valorile testosteronului plasmatic sînt mici și nu cresc după gonadotrofine corionice.

Interpretarea relației dintre cariotip și complexul clinic este extrem de dificilă. Existența unor indivizi cu gonade masculine și cu organe genitale în concordanță cu natura gonadelor, dar cu cariotip feminin, este în discordanță totală cu una dintre legile fundamentale ale biologiei umane, lege care postulează că dezvoltarea masculină a gonadei implică prezența unui cromozom de sex Y. Pentru a explica acest fenomen sînt posibile mai multe mecanisme.

1) *Un mozaic constituit dintr-o linie XX și o linie care include un cromozom Y*. Linia Y ar fi formată dintr-un număr mic de celule care n-au fost detectate sau care ar fi prezente în țesuturi neinvestigate citogenetic. Într-adevăr, studiul extensiv al unor bărbați XX a permis descoperirea celulelor XY. Dar acest mecanism explică doar o parte dintre cazuri. În cel puțin trei observații XX nu s-a găsit nici o celulă XY.

2) *Translocație X/Y*. În 1960, Ferguson-Smith a sugerat că hermafrodiții XX ar fi în realitate purtătorii unei translocații X/Y. Un mecanism similar ar putea explica și existența bărbaților XX. Presupunerea lui era, inițial, greu de confirmat citologic. Introducerea metodelor de bandare a făcut posibilă detectarea fermă a două asemenea cazuri. În amîndouă era prezentă pe brațele mici ale cromozomului X o mică bandă suplimentară de dimensiunile brațelor mici ale cromozomului Y.

Grouchy (1967) a propus o explicație apropiată. După părerea lui, un mic fragment din cromozomul Y ar fi transferat pe un autozom. Pînă acum nu s-a descoperit nici un caz cu o asemenea translocație. S-a raportat însă un bărbat 45, X care avea probabil o translocație Y/22 (Koo și colab., 1976).

Importanța translocațiilor în care sînt implicați cromozomii Y a fost confirmată de Wachtel și colab. (1976), care au studiat antigenul H—Y, un antigen celular de suprafață, a cărei expresie este condiționată de o genă situată pe gonozomul Y, probabil pe brațele scurte în apropierea centromerului, la 4 bărbați XX și la 3 hermafrodiți adevărați cu același cariotip. Antigenul a fost detectat la toți indivizii cercetați. La unul dintre ei s-a descoperit o translocație X/Y, iar la altul un Y într-un număr redus de celule. La ceilalți 5 nu s-a găsit nici o modificare cromozomială evidentă. Prezența antigenului Y demonstrează că bărbații XX au totuși gene masculinizante, chiar dacă nu sînt detectabile direct cu posibilitățile actuale.

Cariotipul 46, XX a fost întîlnit și în alte disgenezii gonadale: hermafroditism adevărat; pseudohermafroditism masculin; distrofie testiculară cu hipoplazie genitală moderată.

Scanned with OKEN Scanner

Un grup aparte pare să îl constituie nou-născuţii cu agenezie renală, organe genitale externe masculine, hipospadias, trompe şi ovare. În nici unul dintre cazurile raportate nu s-a găsit o hiperplazie a glandelor suprarenale. Mamele acestor copii nu au făcut nici un tratament hormonal la începutul sarcinii. În observaţiile raportate de Carpentier şi Potter (1959), cromatina sexuală era pozitivă. Un copil cu acest sindrom, investigat de Schlegel şi colab. (1966), a avut cariotip 46,XX.

Datele prezentate demonstrează dincolo de orice îndoială că sindromul Klinefelter este una dintre cele mai frecvente tulburări genetice întîlnite în patologia umană. În Danemarca, de pildă, care are o populaţie de 2 milioane de bărbaţi peste 15 ani, trăiesc aproximativ 4 000 de bărbaţi cromatin-pozitivi; dintre aceştia, 100—200 se găsesc în institute speciale. În S.U.A. se nasc anual aproximativ 2 250 de băieţi cu sindrom Klinefelter, iar în populaţia generală ar exista cel puţin 200 000 de bărbaţi cu acest sindrom (German, 1971).

Sindromul YY

Sub acest nume au fost incluse toate tulburările întîlnite la bărbaţii cu cariotip 47, XYY; mai pot fi incluşi şi bărbaţii cu mozaic 46, XY/47, XYY. Nu sînt înglobaţi însă bărbaţii cu mozaicuri 45, X/46, XY/ 47, XYY sau 45, X/47, XYY, deoarece linia 45, X poate antrena o serie de anomalii cu totul particulare.

Anomalia cromozomială a fost descoperită întîmplător la un bărbat normal care avea 2 copii anormali (Sandberg şi colab., 1961).

Frecvenţă. Mult timp s-a crezut că sindromul este deosebit de rar, impresie generată de raritatea cazurilor întîlnite în clinică. Ulterior s-a demonstrat însă că frecvenţa bărbaţilor cu un Y suplimentar este la fel de mare ca cea a bărbaţilor 47, XXY, dacă nu cumva chiar mai mare (fig. 41).

Cele mai multe cercetări s-au făcut printre nou-născuţi (tabelul nr. 8).

În serii neselecţionate, incidenţa medie este de 1,2‰. Printre adulţi frecvenţa este similară celei întîlnite printre nou-născuţi. În Danemarca, de pildă, printre 3 480 de recruţi s-au găsit 5 bărbaţi 47, XYY (1,2‰) (Zeuthen şi colab., 1973).

În serii selecţionate frecvenţa este aceeaşi sau mai mare decît în seriile neselecţionate, în funcţie de criteriul folosit.

În serii constituite din bărbaţi înalţi cu fenotip normal rezultatele au fost discordante. În unele nu s-a observat nici un caz, în timp ce în altele frecvenţa era foarte mare — 6,7‰ în seria studiată de Noel şi colab. (1969 b).

Factorii care favorizează non-disjuncţia. Dacă vîrsta părinţilor ar avea vreun rol, atunci vîrsta tatălui ar trebui să fie mai mare decît vîrsta medie a bărbaţilor din populaţia generală. Cercetările făcute pînă acum nu au confirmat această presupunere.

Scanned with OKEN Scanner

Aspecte clinice. Bărbaţii YY nu prezintă tulburări clinice caracteristice. Marea majoritate a nou-născuţilor şi a adulţilor cu această anomalie cromozomială sînt fenotipic normali.

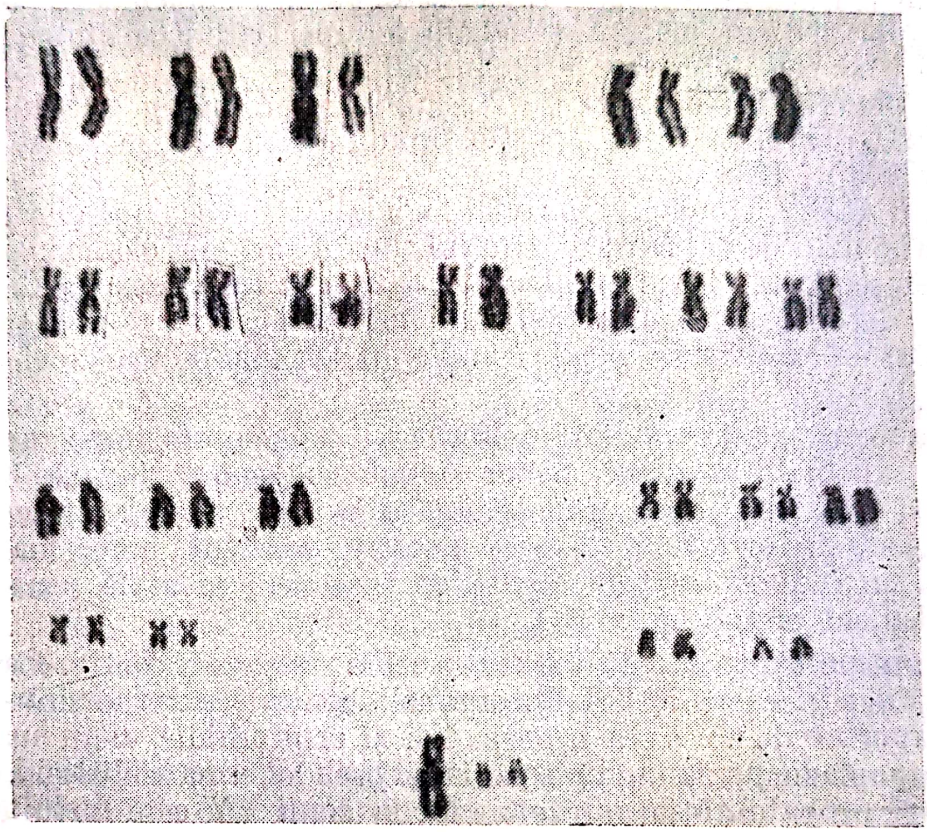


Fig. 41. — Cariotip 47, XYY.

Tabelul nr. 8

Frecvenţa cazurilor 47, XYY printre nou-născuţi

Localizare	Nr. cazurilor studiate	‰	Autori
Ontario (Canada)	1 066	3,84	Sergovich şi colab. (1969)
New Haven(S.U.A.)	2 222	1,30	Lubs şi Ruddle (1970)
Edinburgh (Marea Britanie)	3 491	1,17	Ratcliffe şi colab. (1970)
Boston (S.U.A.)	1 931	0	Walzer şi colab. (1969)
Risskov (Danemarca)	2 615	1,15	Friedrich şi Nielsen (1973)
Marea Britanie	6 554	1,50	Jacobs şi colab. (1969)

Creşterea este armonioasă. Se pare că o parte dintre copii au mici tulburări de comportament şi dificultăţi şcolare. La mulţi adulţi înălţimea medie este mare—182 ± 6,5 cm. După Court-Brown (1968), aproximativ

50% dintre adulţii YY au 183 cm sau mai mult; în populaţia generală din Marea Britanie numai 10% ating o asemenea înălţime. Înălţimea mare nu este însă o caracteristică familială. S-a remarcat că bărbaţii YY pot depăşi cu 10 cm înălţimea medie a fratriei. Bineînţeles sînt şi bărbaţi YY mai scunzi decît fraţii lor normali. Este vorba de un fenomen statistic.

Raportul dintre înălţime şi membrele superioare şi cel dintre membrele superioare şi cele inferioare este normal.

În general bărbaţii cu un Y suplimentar au un sistem musculo-adipos bine dezvoltat. Mulţi aparţin tipului atletic sau, mai rar, leptosom (Noel şi colab., 1969 a).

S-au descris şi bolnavi cu mici anomalii somatice : dismorfii craniofaciale, anomalii de implantare dentară, modificări ale coloanei vertebrale : cifoză, cifoscolioză. Este greu de spus care este frecvenţa reală a acstor anomalii, deoarece în alte cercetări nu sînt menţionate, deşi se subliniază că s-a făcut un examen radiologic complet al sistemului osos (Noel şi colab., 1969 a).

Foarte rar s-au semnalat malformaţii congenitale importante : plagiocefalie, anomalii cardiace, picior strîmb congenital, luxaţie bilaterală a coatelor, sinostoză cubito-radială, agenezia sinusurilor frontale. Se pare că sînt asociaţii fortuite. Cu toate acestea, existenţa unor malformaţii osoase la un individ de talie înaltă cu înapoiere mentală poate sugera un complement cromozomial YY.

Cu puţine excepţii, printre care se înscrie şi una dintre observaţiile noastre (Milcu şi colab., 1964 c), organele genitale externe sînt normale. Copilul raportat de noi avea hipospadias şi criptorhidie. S-au mai descris copii cu hipoplazie peniană, hipospadias şi pseudohermafroditism masculin. După toate probabilităţile, prezenţa lor la copii YY este fortuită.

Gonadele sînt variat dezvoltate. Testiculele sînt aproape constant coborîte în scrot.

La *examenul anatomo-histologic* s-a constatat frecvent prezenţa unor leziuni importante ale epiteliului germinativ, care merg pînă la oprirea spermatogenezei la nivelul spermatocitilor. Uneori, tubii conţin numai celule Sertoli şi spermatogonii. În alte cazuri, numărul de spermatozoizi este redus. S-au raportat însă şi bărbaţi YY cu spermogramă normală. Se pare astfel că fertilitatea este posibilă. Dealtminteri s-au raportat bărbaţi YY care au avut copii. Cu toate acestea, deşi numărul bărbaţilor YY este mare şi mulţi sînt sterili, în cîteva cercetări făcute printre bărbaţii subfertili, cu mai puţin de 20 de milioane de spermatozoizi pe ml, nu s-a găsit nici un caz YY (Mc Ilree, 1966).

Caracterele sexuale secundare sînt şi ele variabil dezvoltate, uneori sînt normale, alteori sînt ginoide. Ginecomastia pare să fie rară. Libidoul este prezent, normal sau accentuat, dar potenţa este destul de slabă.

Deşi teoretic bărbaţii fertili YY pot avea copii normali XY şi copii citogenetic anormali 47, XYY, cu o singură excepţie, ei au avut numai descendenţi cu complement normal. Fenomenul nu este întîmplător; cel de-al doilea Y este eliminat în cursul meiozei.

Tulburările neurologice nu sînt mai frecvente decît în restul populaţiei. S-ar putea doar ca epilepsia să fie ceva mai frecventă, dar datele de care dispunem nu sînt suficient de numeroase.

Scanned with OKEN Scanner

Daly (1969) a observat mai mulţi bărbaţi YY cu tremor cerebelar. El se întreba dacă nu cumva această anomalie începe în copilărie. Răspunsul pare să fie negativ. La copii apar uneori defecte de vorbire, cu mişcări disritmice ale limbii şi ale buzelor.

Leziuni cutanate. Voorhees şi colab. (1970) au discutat prezenţa unor manifestări cutanate la bărbaţii YY, presupunînd că unele dintre ele — ulcerele varicoase, neurodermatitele s-ar putea să nu aibă nici o semnificaţie, în timp ce acneea facială ar putea să nu fie coincidentală (este vorba de acneea nodulocistică). În observaţia lor, manifestările au început timpuriu, cînd bolnavul avea numai trei ani, şi erau deosebit de accentuate. Dealtminteri, acneea a fost observată şi la alţi bărbaţi cu acelaşi cariotip.

Anomaliile cardiace sînt absente. Electrocardiograma este normală.

Electroencefalograma a adus informaţii mai concludente. În aproape jumătate din cazuri apar anomalii minore.

Examen biologic. Deoarece în relativ numerose cazuri apar leziuni gonadale, investigaţiile endocrine prezintă un interes deosebit. Rezultatele nu sînt însă omogene.

Gonadotrofinele urinare, la 8 bărbaţi studiaţi de Nielsen şi Johnsen (1973), au fost sub limita inferioară a normalului. dar variaţiile individuale au fost mari. Secreţia urinară de DHA este scăzută în unele cazuri şi normală în altele. Valorile 17-cetosteroizilor urinari sînt frecvent la limita superioară a normalului sau chiar deasupra ei. Excreţia urinară de estrogeni este sub limita normală de variaţie. Testosteronul plasmatic este normal.

Informaţiile de care dispunem nu sînt foarte concludente. Se pare, totuşi, că leziunile orhitice, atunci cînd sînt prezente, ar putea fi rezultatul unei disfuncţii hipofizare. Cel puţin aşa sugerează valorile relativ coborîte de gonadotrofine urinare, de DHA şi de estrogeni.

Dintre celelalte investigaţii biochimice, o semnificaţie deosebită o au valorile peroxidazei polinuclearelor neutrofile. La indivizii normali adulţi valorile medii sînt 215,03 pentru femei şi 194,3 pentru bărbaţi. La persoanele XYY, valorile sînt semnificativ mai mici: 115,4 (Noel şi colab., 1969 a), cercetare care ar putea constitui o metodă relativ uşoară pentru descoperirea bărbaţilor YY. Valorile totale de fosfatază alcalină serică sînt normale. Raportul dintre fracţiunile β_1/β_2 este însă anormal, 1,07 faţă de 0,7—1,0 la normal (Zeuthen şi colab., 1973).

Dermatoglifele nu prezintă particularităţi. Numai unii bărbaţi YY prezintă cîteva particularităţi. Astfel s-a remarcat prezenţa crestei simiene, numărul total de creste este normal, triradiusul C este deseori absent, dar lipsa lui este observată şi printre indivizii normali.

Studii psihologice s-au făcut puţine. n măsura În care datele pot fi extinse se poate admite că o parte dintre copiii cu această anomalie prezintă tulburări de comportament mai mult sau mai puţin severe, de la tendinţa de a-şi părăsi casa pînă la acţiuni agresive, care impun o educaţie supravegheată. Rezultatele lor şcolare sînt mediocre. Uneori sînt delincvenţi, primul delict avînd loc timpuriu, în jurul vîrstei de 13 ani. Deseori ei sînt singurii delincvenţi din familie şi provin nu de puţine ori din familii despărţite. S-a remarcat, de asemenea, că infracţiunile pe care le comit au o gravitate redusă. De cele mai multe ori comit furturi, mai

Scanned with OKEN Scanner

rar sînt acuzaţi de tentative de incendiu şi foarte rar de agresiune : violuri, ameninţare cu moartea.

Adulţii prezintă tulburări de dezvoltare a personalităţii : dificultăţi în stabilirea contactelor cu alţii, în special cu femeile, perioade de disforie, nelinişte. Deseori au un sentiment de inferioritate şi nesiguranţă care, după părerea lui Nielsen (1969), explică tendinţa la alcoolism şi tentativele de sinucidere. Noel şi colab. (1969 a) au observat insuficienţa capacităţii lor de concentrare. Bărbaţii YY sînt imaturi, impulsivi şi, uneori, agresivi din cauza lipsei mecanismelor de control.

Sumarizînd datele cunoscute, Noel şi colab. (1974) subliniau o serie de caracteristici : „Se pare că toţi subiecţii YY examinaţi devin ocazional agresivi, cu acuze de furie şi se comportă impulsiv cînd sînt frustraţi. Grupul de control tinde să arate o mai mare toleranţă în această privinţă. În mod deosebit, indivizii YY cu un coeficient de inteligenţă sub medie şi persoanele imature şi instabile au un prag mai mic pentru controlul agresiunii în situaţii de provocare sau frustare. Una dintre cele mai semnificative impresii cîştigate din studiul bărbaţilor XYY a fost aparenta lor inabilitate de a integra normal agresiunea în percepţia realităţii".

Hamerton (1976) conchidea că bărbaţii XYY prezintă particularităţi psihologice care pot fi evidenţiate prin teste specifice.

Coeficientul de inteligenţă este variabil. S-au raportat bărbaţi YY cu inteligenţă remarcabilă şi nu este exclus ca în populaţia generală să existe indivizi cu un coeficient de inteligenţă remarcabil, care nu ştiu că sînt purtătorii unui Y suplimentar.

Aspectul cel mai interesant şi în acelaşi timp cel mai discutat rămîne relaţia dintre YY şi delincvenţă.

În 1965, Court-Brown a observat întîmplător existenţa unei asociaţii între anomaliile gonozomiale şi delincvenţă. Pornind de la această descoperire s-a făcut un studiu printre delincvenţii handicapaţi mental din Marea Britanie şi concluzia a fost oarecum surprinzătoare. Dintre cei 942 de bărbaţi studiaţi, 21 erau cromatin-pozitivi, iar investigaţia citogenetică a scos în evidenţă faptul că 7 dintre ei aveau cariotipul 48, XXYY, iar restul 47, XXY. Excesul de „dublu masculi" sugera că un Y în plus favorizează dezvoltarea agresivităţii. Ipoteza era cu atît mai verosimilă cu cît într-o altă cercetare făcută printre psihopaţii fără comportament antisocial cariotipul XXYY era rar. Ideea era pasionantă şi a generat un mare număr de studii.

Jacobs şi colab. (1969) au cercetat delincvenţii internaţi în institute speciale. Din 315 bărbaţi investigaţi 9 erau YY, 6 dintre ei fiind înalţi (peste 181 cm). În timp s-au adăugat numeroase alte date. Hook (1974) a clasificat poulaţia de delincvenţi în trei grupe : penali, mentali şi mental-penali (tabelul nr. 9).

Se poate conchide că frecvenţa bărbaţilor XYY din închisori speciale este de 4—20 de ori mai mare decît în populaţia neselecţionată. Deosebit de mare este incidenţa bărbaţilor XXYY (de 40—100 de ori mai mare decît cea găsită printre nou-născuţi).

În acest context am putea discuta şi semnificaţia cromozomului Y lung. Acest cromozom prezintă mari variaţii individuale. În serii neselecţionate, 1—5% dintre bărbaţi au un asemenea cromozom ; printre de-

Scanned with OKEN Scanner

lincvenţi frecvenţa este mai mare : 5—6% (Nielsen şi Henriksen, 1972). Pornind de la această premisă s-a sugerat că Y-ul mare favorizează tulburările de comportament. Dar, aşa cum subliniau Benezech şi colab. (1975), ar fi hazardat să se facă o asemenea asociaţie, deoarece dimensiunile medii variază de la o populaţie la alta, procentul de indivizi cu Y lung diferă de la o serie la alta şi, mai ales, deoarece variaţiile dimensionale par condiţionate de diferenţele de lungime ale zonei distale fluorescente a braţelor lungi, adică a regiunii cu activitate genetică redusă.

Tabelul nr. 9

Compararea prevalenţei anomaliilor cromozomilor de sex în serii de nou-născuţi, de ne-nou-născuţi şi în populaţii speciale (după Hook, 1974)

Anomalia cromozomială	Populaţia	Nr. cazurilor studiate	Nr. anormali	Prevalenţă rata/ 10 000	Rata de creştere faţă de nou-născuţi
47,XYY	nou-născuţi	39 082	43	10	. . .
	ne-nou-născuţi	21 371	21	10	. . .
	mentali	2 243	6	27	2
	penali	4 012	17	42	4
	mental-penali	3 852	80	208	20
48, XXYY	nou-născuţi	84 768	2	0,2	. . .
	mentali	2 243	2	9	40
	penali	4 012	0	.	. . .
	mental-penali	3 852	9	23	100

Pentru a evalua corect datele discutate anterior ar trebui spus că printre psihopaţi şi înapoiaţi mental, frecvenţa bărbaţilor YY este destul de mică. Astfel, printre 230 de bărbaţi cu variate tulburări psihice, Baker şi colab. (1970) nu au găsit nici un caz, iar Cassey şi colab. (1966) printre 112 psihopaţi de talie mare au descoperit un singur bărbat YY. De asemenea, printre handicapaţii mental cercetaţi de grupul de citogeneticieni de la Edinburgh nu a fost găsit nici un bărbat cu un cromozom Y suplimentar. În această investigaţie nu s-a ţinut sema de înălţimea bolnavilor. Baker şi colab. (1970) au selecţionat 20 de elevi de talie mare dintr-o şcoală specială şi au întîlnit un singur YY. Printre elevii cu înălţime mică, din aceeaşi şcoală, anomalia era absentă.

Deşi la prima impresie relaţia dintre structura cromozomială şi delincvenţă pare evidentă, în fapt situaţia este mult mai puţin clară, deoarece :

— cercetările efectuate în serii selecţionate au dus la descoperirea unui procent neglijabil de bărbaţi XY.

— în unele serii selecţionate incidenţa bărbaţilor YY nu a fost superioară celei din seriile de control.

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul 48,XYYY

Această anomalie a fost observată la un număr extrem de mic de bărbaţi — 5 pînă în 1975 (Sele şi colab., 1975). S-au mai descris şi cîţiva indivizi cu mozaicuri — 45, X/48, XYYY; 47, XYY/48, XYYY; 46, XY/47, XYY/48, XYYY.

Purtătorii acestei aberaţii sînt greu de recunoscut clinic. Se pare că se disting prin : talie mai curînd mare ; acnee ; fenomene de hipogonadism ; malformaţiile somatice sînt rare şi atunci minore ; testicule mici, criptorhidie, azoospermie ; tulburări de comportament.

Sindromul Turner

Sindromul a fost descris de Morgagni (1761) şi redescoperit în deceniul al treilea al secolului nostru. În 1930, Ullrich a descris un sindrom caracterizat prin hipotrofie staturală şi absenţa gonadelor. Turner (1938) a subliniat caracteristicile aceluiaşi sindrom, care avea să-i poarte numele. Albright (1942) a reliefat semnificaţia valorilor gonadotrofinelor urinare. Ulterior, Polani şi colab. (1954) au demonstrat că femeile cu acest sindrom sînt cromatin-negative, iar Ford şi colab. (1959) au descoperit cariotipul caracteristic, 45, X. Numărul cazurilor publicate de atunci este impresionant. La aceasta se adaugă şi complexitatea investigaţiilor efectuate.

Sindromul Turner este una dintre cele mai binecunoscute boli cromozomiale şi a intrat în literatură sub acest nume. Destul de rar se utilizează variate sinonime : disgenezie gonadală, agenezie gonadală, sindrom Morgagni-Turner sau Morgagni-Turner-Albright, sindrom Ullrich-Turner. Nu există încă un acord unanim asupra limitelor sindromului. De exemplu, Lamy şi colab. (1965) rezervă termenul numai pentru cazurile care prezintă un sindrom malformativ caracteristic şi disgenezie gonadală. Cariotipul nu are nici o semnificaţie deosebită. Blanc şi colab. (1969), pe lîngă elementele somatice şi gonadale acceptate şi de Lamy, includ şi cariotipul 45, X. Ei exclud astfel toate femeile cu malformaţii somatice, dar fertile, precum şi toate cazurile în care nu există complexul malformativ somatic, chiar dacă ovarele sînt înlocuite prin bandelete fibroase.

Noi acceptăm sindromul în sensul lui larg. Includem toate bolnavele care au hipotrofie staturo-ponderală, anomalii somatice mai mult sau mai puţin caracteristice, disgenezie gonadală şi cariotip anormal. Diagnosticul rămîne probabil chiar în cazurile în care se găseşte o singură linie 46,XX, deoarece nu poate fi eliminată posibilitatea unei linii 45,X nedescoperită. Apoi, prezenţa menstrelor nu elimină necesar diagnosticul atîta vreme cît există malformaţii şi cariotip anormal. Obişnuit, după un timp oarecare, ovarul îşi va pierde şi ultimii foliculi şi se va instala amenoreea primară (Milcu şi colab., 1969).

Frecvenţă. În cele mai multe dintre cercetările făcute pînă acum, printre nou-născuţii fete, singurul criteriu de diagnostic era absenţa cromatinei sexuale. Pe baza acestui element s-a ajuns la concluzia că frecvenţa sindromului este de cel puţin 0,34‰ (Milcu şi colab., 1972), evaluare care trebuie acceptată cu rezerve, deoarece un procent destul de mare din-

tre femeile cu sindrom Turner sînt cromatin-pozitive şi deseori imposibil de diagnosticat clinic la naştere. Ele au fie un mozaic, fie un izocromozom pentru braţele lungi ale cromozomului X. În seria lui Dahl şi Andersen (1972), 13,3% (4/30) erau cromatin-pozitive şi aveau o anomalie structurală X. Apoi, o parte dintre femeile cromatin-negative pot avea un cariotip 46,XY, sindromul testiculului feminizant sau disgenezie gonadală pură. De aceea, singurele informaţii corecte au fost aduse de studiul cromozomial al nou-născuţilor. După datele lui Nielsen (1972), incidenţa sindromului este de 0,61‰. În Danemarca se nasc anual 21 de fete cu acest sindrom, iar în populaţia generală există aproximativ 1 500 femei cu această tulburare.

Frecvenţa sindromului în serii selecţionate este diferită. În serii de bolnave cu amenoree primară, rezultatele au fost diferite, deoarece şi compoziţia seriilor a fost diferită. În general predomină femeile cu sindrom Turner. De pildă, BjØro (1965), studiind 201 femei, a întîlnit 30 cu 45,X şi 22 cu mozaicuri diverse.

În seria noastră, de femei cu amenoree primară cele cu sindrom Turner constituie de asemenea majoritatea : 70%

Incidenţa aberaţiilor cromozomiale este foarte mică printre femeile cu amenoree secundară. Se cunoaşte o singură excepţie — seria studiată de Heine şi colab. (1972) — în care 12% aveau un mozaic 45,X/46,XX.

Printre femeile handicapate mental, internate în instituţii *speciale*, incidenţa sindromului Turner este similară cu cea întîlnită în populaţia generală. În cea mai importantă cercetare, cea a lui Maclean şi colab. (1968), printre 7 247 de înapoiate mental nu exista nici o femeie cromatin-negativă. Într-o singură serie, cea a lui De la Chapelle (1963), frecvenţa era mare — 0,24%(3/1 256) ; cele trei bolnave aveau cariotip 45,X şi un deficit mental moderat.

Frecvenţa variantelor citogenetice. Majoritatea bolnavelor au cariotip 45,X (fig. 42), urmează apoi mozaicul 45, X/46, XX, care formează aproximativ 50% şi respectiv 30—40% din totalul anomaliilor (Lindsten, 1963 ; Milcu şi colab., 1966 a ; Dahl şi Andersen, 1972). În cele trei serii s-au întîlnit şi femei cu 46, X, i(Xq) sau 45, X/46, X, r(X).

În cursul anilor s-au descris numeroase variante citogenetice, care au un caracter sporadic : 45, X/46, XXp— ; 45, X/46, XXq— ; 45, X/47, XXX ; 45, X/46, XX/ 46, X,r(X) ; 45, X/46, XX/47, XXX ; 45, X/46, XX/46, X,r(X)/47, XX, r(X).

Este interesant că s-au raportat şi femei cu sindrom Turner şi unul sau doi gonozomi Y : 45, X/46, XY ; 45, X/47, XYY ; 46, XX/47, XXY ; 45, X/46, XY/47, XXY ; 45, X/46, XY/47, XYY.

Noi am întîlnit un caz excepţional 45, X/47, XXY (Maximilian şi colab., 1966).

Femeile cu sindrom Turner şi cariotip aparent normal sînt foarte rare : 1—2%, dar aceasta nu înseamnă că nu există o anomalie genetică — o mutaţie genică sau ceea ce pare şi mai probabil, o deleţiune neobservabilă sau un mozaic nedetectat.

Asociaţii cu alte aberaţii numerice. Cariotipul 45,X a mai fost găsit la purtătorii unor aberaţii autozomale, trizomie 21, trizomie D.

Asociaţiile cu anomalii structurale sînt rare. S-au descris fete cu 45, X şi cu fuziune centrică D/D, cu translocaţii echilibrate sau cu inversiuni

Scanned with OKEN Scanner

pericentrice A_1, C. Ele nu modifică tabloul clinic, deoarece restul materialului genetic este păstrat. Doar în inversiunile pericentrice s-ar putea observa un efect de poziţie, dar un asemenea fenomen nu este bine cunoscut la om.

Factorii care influenţează non-disjuncţia. După toate probabilităţile, în cele mai multe cazuri, X-ul prezent este de origine maternă. Despre factorii care favorizează accidentul de diviziune celulară se ştie puţin. Vîrsta

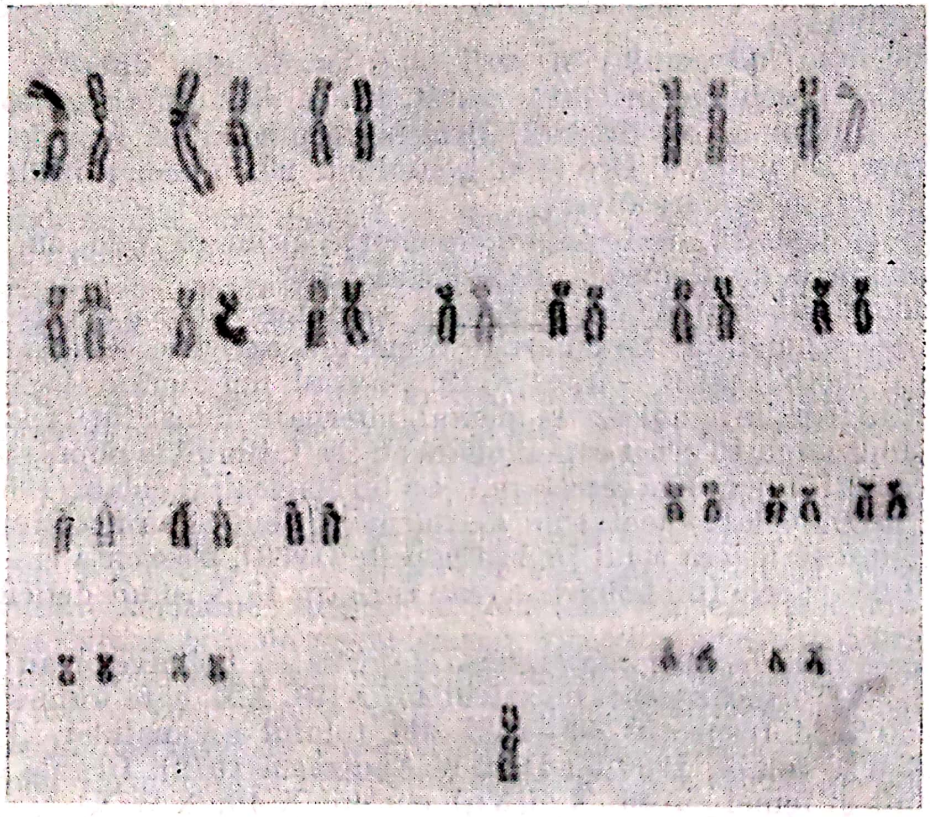


Fig. 42. — Cariotip 45,X.

mamei este aproximativ egală cu cea a mamelor care au copii normali — 26 de ani faţă de 27,2 în seria de control (în seria lui Soltan, 1968). Nici vîrsta tatălui nu este mai mare decît cea a seriei de control. Ca atare, rangul în fratrie — care este corelat cu vîrsta părinţilor — nu joacă un rol deosebit (Lenz, 1959; Soltan, 1968).

Este incert rolul radiaţiilor ionizante. Teoretic, ele ar putea interveni cel puţin în formarea cromozomilor X în inel. După iradiere *in vivo* şi *in vitro* apar numeroşi cromozomi similari. Dar pînă acum nici unul dintre părinţii care au născut copii r(X) nu au fost iradiaţi nici profesional, nici medical.

Deşi s-au descris cîteva familii cu două femei 45, X — două surori (Boehncke şi Lenz, 1961), mătuşă şi mamă (Lamy şi colab., 1965) — , nu există nici o dovadă concludentă că ereditatea ar favoriza apariţia accidentelor de diviziune cromozomială.

Scanned with OKEN Scanner

✧

Puţine sindroame sînt consecinţa unei diversităţi atît de mari de anomalii cromozomiale. În sindromul Turner, elementul comun este fie prezenţa unei singure linii 45, X, fie a unui mozaic în care una dintre liniile celulare are un singur X, fie a unei anomalii structurale X.

Diversitatea citogenetică antrenează un oarecare polimorfism clinic. Şi teoretic ar trebui să fie aşa. În sindromul 45, X toate celulele au aceeaşi structură citogenetică şi ca atare bolnavele prezintă multe similitudini. În mozaicuri, distribuţia liniilor variază de la un organism la altul şi în cadrul aceluiaşi organsim de la un organ la altul şi de la un ţesut la altul. Implicit, tabloul clinic este mai puţin unitar. Uneori, purtătoarele unui mozaic au fenotip normal, iar alteori prezintă un sindrom tipic. Pornind de la aceste considerente sindromul Turner a fost divizat în mai multe sindroame citogenetice.

Sindromul 45,X

Sindromul 45,X este cel mai frecvent şi cel mai binecunoscut, distingîndu-se printr-un complex malformativ caracteristic. Pe primul plan stă hipotrofia staturo-ponderală. Uneori, deficitul de înălţime este evident încă de la naştere, alteori, creşterea se face normal în primii 5

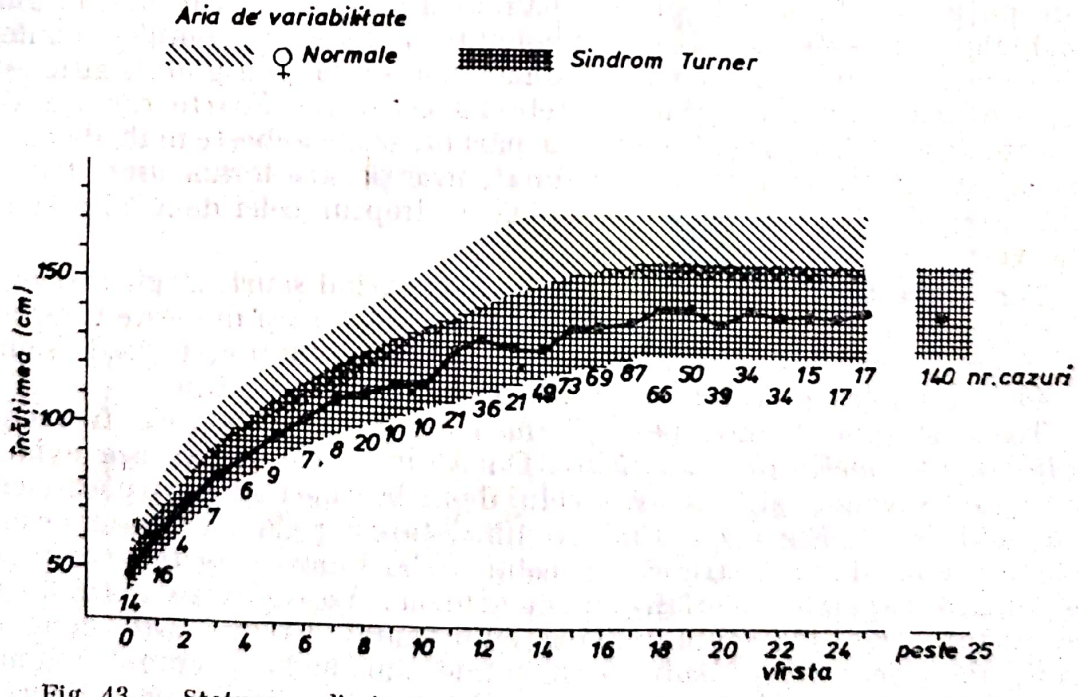


Fig. 43. — Statura medie în sindromul Turner (după Borghi şi colab., 1966).

ani, scade apoi şi după 8—9 ani se opreşte. Înălţimea medie a nou-născuţilor fete 45, X este de 45 cm. Greutatea este mai mică decît a copiilor normali — 2 780 g faţă de 3 200 g. Înălţimea medie a fetelor de 17 ani şi mai mult oscilează între 135 şi 140 cm; foarte rar s-au raportat femei cu înălţime mai mică de 130 cm (fig. 43).

Bolnavele cu sindrom Turner prezintă *malformații cefalice* atît de evidente și de caracteristice încît diagnosticul poate fi pus fără nici un fel de dificultăți. Capul este în general mic, brahicefal. S-au raportat și cîteva excepții: macrocefalie, microcefalie, turicefalie, oxicefalie. Există o disproporție evidentă între neuro- și viscerocraniu. Fața este gracilă, dar cu aspect „bătrînicios", caracter observat deseori chiar în perioada neonatală. Sporadic s-a semnalat existența unei asimetrii faciale. Mandibula este aproape constant hipoplazică. Anomalia se datorește unei tulburări de creștere a jumătății posterioare a scheletului cefalic. Palatul este ogival, la marea majoritate a bolnavelor. Se adaugă numeroase anomalii dentare. Deoarece prima dentiție cade greu, iar cea de-a doua are loc cu 1—3 ani mai devreme decît la copii normali, apar dinți supranumerari, dinți cu rădăcini incluse; deseori se constată absența unor dinți. Există variate malformații ale regiunii oculare: epicantus — anomalia cea mai frecventă — ptoză, strabism, paralizii oculare, sclere albastre. Urechile sînt deseori jos implantate (Milcu și colab., 1966 a).

Examenul radiologic nu reliefează distrofii craniene majore. În seria lui Lindsten (1963), singura anomalie găsită la 30% dintre bolnave a fost o modificare de contur a șeii turcești, care apare rotunjită cu evasifusiunea apofizelor clinoide anterioare și posterioare.

Deosebit de importante sînt *malformațiile gîtului*. Caracteristic este gîtul scurt și palmat, o cută musculo-cutană care se întinde între procesul mastoid și, uneori, acromion. Pielea care acoperă formațiunea este laxă. Nu de puține ori bolnavele cu gît palmat au și alte malformații: gură triunghiulară, inserție joasă a pavilionului urechilor — complex malformativ care dă o „expresie de sfinx". Chiar în absența pterigiului, gîtul este scurt, rezultat al malformațiilor vertebrelor cervicale. Foarte rar s-a descris gîtul cilindric. Inserția cefalică a părului se deosebește mult de inserția normală. La bolnavele cu gît palmat, inserția are forma unui trident inversat, cu vîrful central prelungit pînă în dreptul celei de-a VI-a sau a VII-a vertebră cervicală (fig. 44).

Toracele este cu totul caracteristic. Mai curînd scurt, lărgit transversal, bombat anterior, seamănă cu un scut, de aceea se și numește torace în scut. S-au descris însă și alte tipuri de torace: cilindric, rotund, scurt, piramidal, asimetric; primul rămîne însă cel mai important.

Toate studiile făcute pe serii mari au subliniat marea frecvență a *malformațiilor membrelor superioare*. Două dintre ele pot fi ușor evidențiate: cubitus valgus și scurtarea celui de-al patrulea metacarpian (semnul lui Archibald). Dacă se extinde o linie, tangențială cu circumferința capetelor celui de-al patrulea și celui de-al cincilea metacarpian, ea intersectează capetele celorlalte metacarpiene. La indivizii normali, ea trece distal. Dar, frecvența reală a cubitusului valgus este greu de stabilit, deoarece uneori sub acest nume sînt incluse numai anomaliile legate de o distrofie a masivelor trohlean și condilian, iar alteori și cazurile condiționate de o hiperlaxitate ligamentară. În funcție de criteriul adoptat, incidența variază între 33 și 72%. Nici semnul lui Archibald nu este specific, dar apare frecvent. La examenul radiologic se descoperă existența unor leziuni radiocubitale și carpiene — semnul lui Madelung — scurtarea cubitusului și modificarea unghiului carpal — deplasarea proximală a osului semilunar. La indivizii citogenetic normali, linia arti-

Scanned with OKEN Scanner

culației carpale formează un unghiu de cel puțin 120°. La femeile cu sindrom Turner nu depășește 110° (fig. 45).

Dintre *malformațiile membrelor inferioare* cea mai importantă este condrodistrofia platoului tibial și a condilului intern. Zurli și colab. (1966)

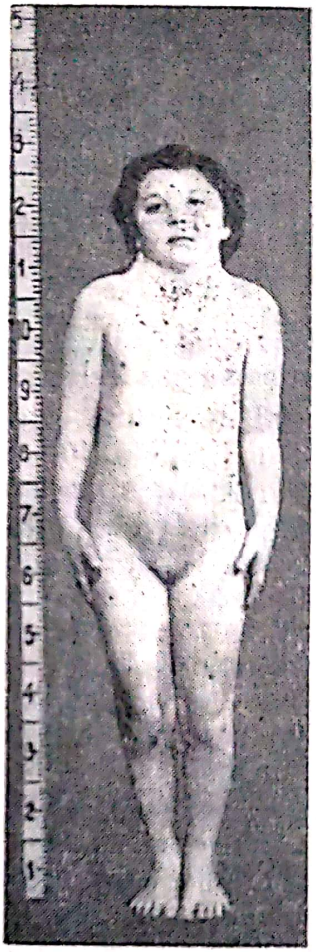


Fig. 44. — Copil cu sindrom Turner.

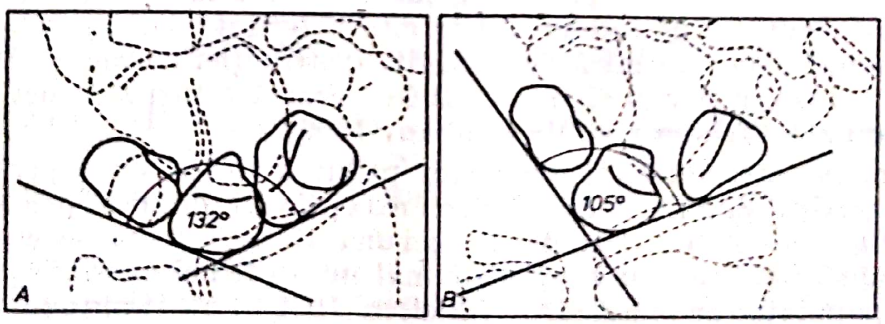


Fig. 45. — Semnul unghiului carpian. A, normal; B, caz de disgenezie gonadală.

reaminteau că anomaliile digitale sînt diverse, dar rare: sindactilie, clinodactilie și excepțional hipertrofia unor degete sau polidactilie.

Foarte frecvente sînt anomaliile vertebrelor. Guinet și colab. (1968) remarcau existența a două tipuri de leziuni vertebrale: epifizite, respon-

Scanned with OKEN Scanner

sabile de cifoscolioză şi blocurile vertebrale, întîlnite îndeosebi în regiunea cervicală superioară şi sacro-coccidiană. Ultimele sînt întîlnite la cel puţin 25% dintre bolnave.

În aproape toate seriile s-a găsit un mare număr de bolnave cu osteoporoză generalizată sau localizată (60—90%).

Malformaţiile viscerale, cardiace şi renale au o mare frecvenţă.

După Allaneau (1970), 27% dintre fetele 45,X au o malformaţie cardiacă; în seria lui Rosenberg şi Tell (1972), incidenţa este mult mai mică, 8%. Cele mai frecvente anomalii sînt cele valvulare — stenoza istmului aortic îndeosebi. În seria lui Haddad şi Wilkins (1959), coarctaţia aortei era prezentă în 14,55% din cazuri. Vernant şi colab. (1966) au studiat 1 000 de copii cu cardiopatii congenitale, dintre care 2,5% aveau sindrom Turner cu fenotip feminin şi 0,76% sindrom Turner cu fenotip masculin.

Malformaţiile vasculare nu sînt nici ele rare. În mod deosebit s-a atras atenţia asupra telangiectaziilor multiple intestinale.

Mai puţin sigură este incidenţa hipertensiunii arteriale. În seria lui Haddad şi Wilkins, 30% aveau o maximă peste 14; în seria lui Guinet nu s-a găsit însă nici un caz.

Malformaţiile aparatului urinar sînt numeroase şi prezente la 30—40% dintre bolnave. În serii mai puţin numeroase, frecvenţa urcă pînă la 70—80% (Dalla-Palma şi colab., 1967 a). De multe ori sînt descoperite doar în cursul investigaţiilor sistematice. În toate statisticile predomină rinichiul în potcoavă, care creşte de la 0,2% în populaţia generală, la 20—25% în unele serii de bolnave. Urmează în ordine, anomaliile de poziţie ale rinichilor şi duplicaţiilor ureterului. Se pare că malformaţiile renale apar îndeosebi la femeile 45,X.

Dezvoltarea psihică. Două serii de cercetări, una efectuată printre femeile cu sindrom Turner şi alta în şcolile de înapoiaţi mental, au impus concluzia că deficienţa mentală moderată este un fapt relativ frecvent printre femeile cu disgenezie gonadală. Astfel, în şcolile speciale pentru handicapaţi mental educabili, incidenţa fetelor cu sindrom Turner este de 1,2‰ — de cel puţin trei ori mai mare decît la naştere (Harms, 1967). Media coeficientului de inteligenţă în cîteva serii de femei afectate era de 95,60, semnificativ mai mică decît media distribuţiei normale—100 (testul Wechsler) (Becker şi von Gemund, 1968). Există totuşi şi femei cu inteligenţă normală (Teodoru şi Maximilian, 1966).

Femeile cu sindrom Turner sînt psihic imature, au o personalitate infantilă pasivă, dar nu dezvoltă decît excepţional tulburări psihice importante (Milcu şi colab., 1964 d). În nici una dintre cercetările efectuate în clinicile de psihiatrie nu s-au găsit mai multe femei cu sindrom Turner decît în populaţia generală. După Nielsen (1970 b) au simptome de anxietate, sînt rareori delincvente. De asemenea, rareori au un comportament asocial.

Tulburările senzoriale au fost menţionate deseori: cataractă, retinită pigmentată, îngustarea cîmpului vizual şi mai ales discromatopsii. Trebuie subliniat însă că multe sînt ereditare şi, ca atare, nu sînt o consecinţă directă a aberaţiei gonozomiale. Dintre tulburările auditive, hipoacuzia este frecventă: aproximativ un sfert dintre bolnave au hipoacuzie de tip

Scanned with OKEN Scanner

conductiv sau mixt. Infecţiile urechii mijlocii sînt de asemenea obişnuite (60—70%). După Anderson şi colab. (1969), apariţia lor este favorizată de orientarea anormală a trompei lui Eustache.

Pielea şi apendicii cutanaţi. Pielea femeilor cu sindrom Turner este uscată, lipsită de elasticitate şi se descuamează uşor.

Un element semnificativ îl constituie nevii pigmentari, răspîndiţi pe întreaga suprafaţă a corpului, îndeosebi pe trunchi. Aşa cum subliniau Zurli şi colab. (1966), prezenţa lor la un individ cu infantilism genitosomatic poate fi singurul indiciu al unei disgenezii gonadale.

Dermatoglifele nu au o combinaţie caracteristică. Cercetările făcute pînă acum au dat rezultate discordante. Sumarizînd concluziile investigaţiilor efectuate pînă în 1970 şi adăugînd propriile lor observaţii, Borgaonkar şi colab. (1970) au conchis că femeile 45,X se disting prin :

— creşterea numărului total de creste (166—175), valoare superioară celei întîlnită la femeile şi bărbaţii cu cariotip normal ;
— triradius axial distal ;
— creastă simiană în 12% din cazuri ;
— desene în regiunea hipotenară.

Gonade. Unul dintre elementele cele mai surprinzătoare ale sindromului Turner a fost descoperit de Singh şi Carr (1966). Ei au studiat gonadele embrionilor 45, X şi au remarcat că gonada primitivă se diferenţiază normal — ca ovar —şi că iniţial are un aspect aproape normal. Numai formarea foliculilor este deficitară. Dar după cîteva luni ovarul începe să piardă oocite şi să involueze. Procesul este foarte lent. La naştere, ovarele pot avea dimensiuni normale (Rosenberg şi Tell, 1972). Pînă la pubertate, involuţia se termină şi în locul ovarelor se găseşte un rest de stromă ovariană, fără celule germinale „streak". Foarte rar mai rămîn zone active care funcţionează o scurtă perioadă şi care explică apariţia menstrelor sau în mod excepţional apariţia unei sarcini. Zarate şi colab. (1969) au studiat o bolnavă care a avut menstruaţii repetate. Ovarele erau inegal dezvoltate. Cel drept nu avea elemente corticale, dar cel stîng prezenta numeroşi foliculi primordiali. Bahner şi colab. (1960) au raportat o femeie cu malformaţii caracteristice şi cariotip 45,X care a născut un copil normal. Deoarece menstrele apar mai frecvent la femeile cu mozaic X/XX s-a presupus că şi această bolnavă ar putea fi purtătoarea unei asemenea aberaţii.

În general, chiar şi în aceste cazuri, se instalează amenoreea. După statisticile actuale, amenoreea primară este întîlnită în procente variabile, între 75% şi 100%. Chiar cînd menstruaţia are loc, are de obicei caracter episodic.

Ca o consecinţă a disgeneziei gonadale, organele genitale externe şi interne sînt hipoplazice. Numai clitorisul se dezvoltă corespunzător vîrstei. În cîteva cazuri s-a semnalat existenţa unei hipertrofii mai mult sau mai puţin marcate. Evident, caracterele sexuale secundare sînt deficitare : sînii sînt absenţi, iar pilozitatea pubiană este deficitară.

Tulburări endocrine. Consecutiv disgeneziei gonadale, gonadotrofinele urinare cresc. Hipergonadotrofinuria este practic constantă după pubertate ; în mod cu totul excepţional apare mai înainte sau rămîne la valori normale. Ea constituie cea mai importantă tulburare a activităţii

Scanned with OKEN Scanner

hipofizare. Se crede că modificările de șa turcească nu sînt extrem de rare (Ioaniţiu şi colab., 1961 ; Milcu şi colab., 1964 e).

Activitatea tiroidiană este, sau pare să fie, normală în cele mai multe cazuri. Pitiş şi colab. (1963) au subliniat însă că aproximativ 20% dintre bolnave au hipotiroidism moderat. Relaţia cea mai interesantă este însă cea dintre anomaliile gonozomiale şi tiroidita Hashimoto. Bolnavele cu sindrom Turner cu izocromozom X au relativ frecvent autoanticorpi antitiroidieni, factor important în apariţia tiroiditei. Asociaţia n-a fost găsită în celelalte sindroame. Explicaţia este însă necunoscută.

Activitatea corticosuprarenalei nu pare să prezinte nimic deosebit.

Activitatea gonadei este, în marea majoritate a cazurilor, nulă. Dacă bolnavele au totuşi rare elemente foliculare, valorile estrogenilor urinari cresc pînă aproape de limitele normale.

Mai multe studii au fost consacrate relaţiei dintre anomaliile gonozomiale şi diabetul zaharat. Primele cercetări au sugerat că femeile cu sindrom Turner au mult mai des diabet zaharat decît populaţia citogenetic normală. Aceleaşi cercetări subliniau marea incidenţă a diabetului printre părinţii care au fete cu cariotip 45, X sau 45, X/46, XX. În acelaşi timp însă, în alte serii, ca cea a lui Lindsten (1963), diabetul zaharat era absent. Se pare totuşi că majoritatea femeilor tinere cu sindrom Turner au o curbă de hiperglicemie provocată anormală, aşa cum se observă în diabetul cu început tardiv, în timp ce femeile trecute de 30 de ani au diabet zaharat. Aşa s-ar explica rezultatele atît de deosebite ale investigaţiilor menţionate mai înainte. Se poate conchide astfel că multe dintre femeile cu sindrom Turner vor face în timp diabet zaharat clinic.

Incidenţa anomaliilor clinice în grupa 45, X (după Mattevi, 1971) :

Amenoree primară	95
Hipoplazie staturală	94
Hipoplazie genitală	91
Hipoplazia sînilor	84
Pilozitate sexuală rară	81
Unghii anormale	75
Urechi jos implantate	68
Nevi pigmentari	61
Torace în scut	60
Gît scurt	60
Cubitus valgus	57
Degete scurte	48
Anomalii renale	48
Tulburări auditive	47
Gît palmat	47
Limfedeme la naştere	42
Palat arcuit	40
Epicantus	32
Hipertensiune	26
Tulburări vizuale	14
Înapoiere mentală	12

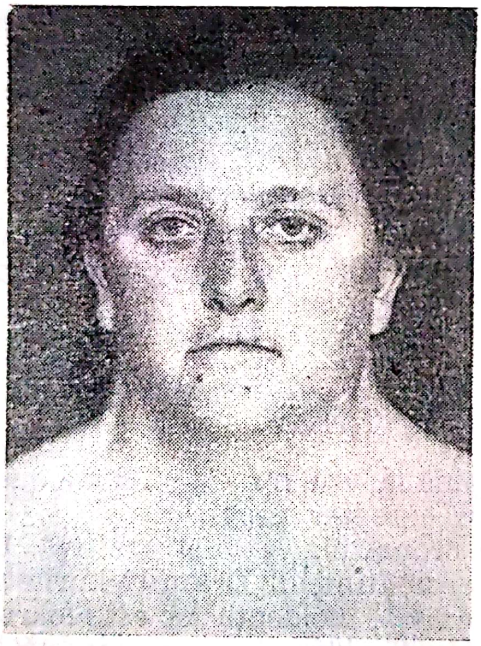
Scanned with OKEN Scanner

Sindromul 45,X/46,XX

Diferenţierea unui sindrom X/XX are un caracter oarecum arbitrar şi se bazează pe compararea frecvenţei malformaţiilor în serii constituite din femei 45, X şi 45, X/46, XX. Individual este, de cele mai multe ori, imposibil de stabilit varianta citogenetică. O femeie cu sindrom Turner, cu tot evantaiul de malformaţii, poate avea un mozaic, iar o femeie cu un sindrom atenuat poate avea cariotip 45, X. Tot ce se poate spune este doar că mozaicurile antrenează statistic tulburări clinice mai puţin severe (fig. 46).

Înălţimea, deşi deficitară, atinge valori mai mari decît în sindromul 45, X, oscilînd între 128 şi 157 cm. Ritmul de creştere este ceva mai mare decît la femeile 45,X.

Malformaţiile majore întîlnite în sindromul Turner tipic apar mai rar. În schimb, formele oligodistrofice sînt semnificativ mai frecvente, iar în puţine cazuri singura anomalie prezentă este hipotrofia staturală. Voorhees şi colab. (1963) au raportat 6 copii care aveau nanism pur.



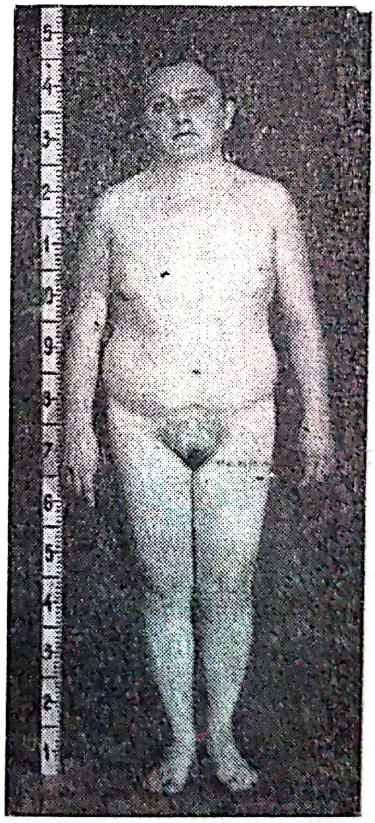


Fig. 46. — Bolnavă cu sindrom Turner şi cariotip 45,X/46,XX.

Analizînd seriile de femei cu sindrom 45, X/46, XX, Guinet şi colab. (1968) au stabilit frecvenţa malformaţiilor, primele trei locuri fiind ocupate de: anomaliile cutanate, distrofiile condilului intern şi ale platoului tibial şi osteoporoza difuză.

Toracele în scut, gîtul palmat sau gîtul scurt şi îndeosebi cardiopatiile congenitale şi cele renale apar rar sau, ultimele, foarte rar.

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul gonadic pare să constituie un element distinctiv important. În timp ce, așa cum remarcam, în sindromul 45,X locul ovarelor este aproape constant ocupat de bandelete fibroase, în sindromul X/XX amenoreea primară este ceva mai rară și ovarele au, uneori, cel puțin macroscopic, aspect normal. Acest fenomen a fost observat la 3 din cele 6 bolnave studiate de Rosenberg și Tell (1972), dar mai devreme sau mai tîrziu rezultatul este același : involuția. Se cunosc mai multe femei care au avut pubertate precoce. Ovarele au funcționat cîțiva ani, după care s-a instalat amenoree definitivă.

Frecvența malformațiilor congenitale la femeile cu mozaic X/XX (după Mattevi și colab., 1971) :

Amenoree primară	87 %
Hipotrofie staturală	85 %
Hipoplazie genitală	83 %
Hipoplazie mamară	78 %
Pilozitate sexuală rară	68 %
Nevi pigmentari	61 %
Cubitus valgus	52 %
Gît scurt	50 %
Torace în scut	47 %
Implantarea joasă a părului	41 %
Degete scurte	37 %
Tulburări auditive	35 %
Unghii anormale	35 %
Malformații renale	19 %
Epicantus	18 %
Gît palmat	17 %

Sindromul 45,X/47,XXX

Numărul cazurilor publicate pînă acum nu este foarte mare. Ca atare, descrierea clinică are încă un caracter provizoriu.

Purtătoarele acestui mozaic au cromatina sexuală pozitivă. Un procent mic de celule au 2 corpusculi cromatinieni. Drumstickurile sînt fie prezente, fie absente, dar chiar cînd există, incidența lor este foarte mică.

Aspectele clinice sînt surprinzător de variate. La o extremă sînt femeile cu sindrom Turner tipic : hipotrofie staturală, gît palmat, torace în scut etc., la cealaltă, femeile aparent normale. Între aceste limite se înscriu femei cu malformații vaginale și amenoree primară, femei cu amenoree secundară și nanism, femei cu malformații discrete care reamintesc de sindromul Turner.

Explorările funcționale specifice sînt condiționate de structura gonadelor.

Dermatoglifele nu sînt, așa cum este de așteptat, caracteristice. S-a menționat doar creșterea frecvenței arcurilor și implicit scăderea numărului total de creste, alături de poziția distală a triradiusului axial și prezența figurilor hipotenare. În aceste cazuri, imaginea clinică este aceea a unui sindrom Turner tipic.

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul 45, X/46, XX/47, XXX

Mozaicul este mai frecvent decît cel descris anterior. Purtătoarele sînt constant cromatin-pozitive, dar incidența corpusculului Barr poate fi extrem de variabilă. În unele cazuri este foarte mică, sub 5%, în altele este similară cu cea întîlnită la femeile normale. În cîteva observații, printre care și a noastră (Ionescu și colab., 1967), lipseau celulele cu doi corpusculi. Ele au fost găsite într-un număr foarte mic, în alte cazuri.

Cea mai mare parte a purtătoarelor au malformații și gonade tipic turneriene. În cîteva cazuri, anomaliile somatice au fost absente, iar gonadele erau normal dezvoltate. Fertilitatea nu este, ca atare, excepțională (fig. 47).

Și noi am întîlnit o femeie cu cicluri menstruale regulate, care a născut un copil normal, dar care a avut mai multe avorturi spontane.

Mozaicul a mai fost descoperit incidental, printre femei care aveau copii cu tulburări diverse. Briggs și colab. (1963) au descris o mamă normală care aveau un fiu cu anomalia Pelger-Huët, iar Hayward și Cameron (1961) o mamă al cărui copil avea maladia Hirschprung. Se poate conchide astfel că triplul mozaic 45, X/46, XX/47, XXX nu poate fi bănuit pe criterii clinice.

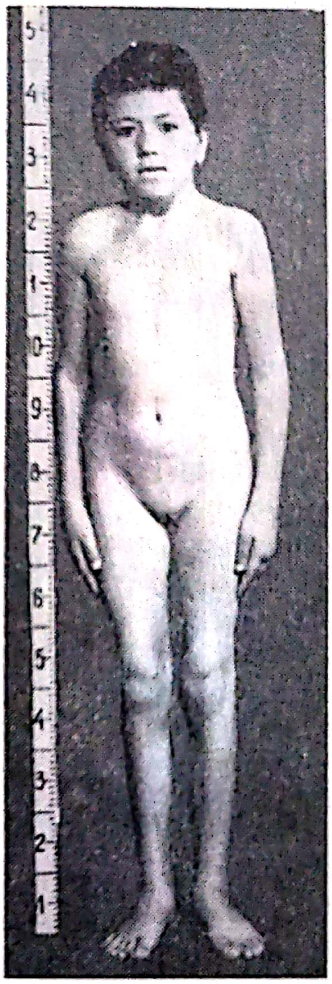


Fig. 47. — Fetiță cu sindrom Turner și mozaic 45, X/46,XX/47, XXX.

Sindromul 46, X, i(X)

Sindromul este rar și poate fi suspectat cînd se remarcă prezența unui corpuscul cromatinian mare. Drumstickurile sînt prezente, cu puține excepții, într-o proporție relativ mare.

Manifestările clinice sînt mai puțin polimorfe decît în sindroamele precedente. Bolnavele au, în general hipotrofie staturală, amenoree primară și o parte dintre malformațiile turneriene minore — gît scurt, nevi pigmentari, semnul lui Archibald. S-au descris însă și femei cu sindrom Turner tipic, precum și femei cu anomalii somatice minore sau chiar aparent normale.

Mai numeroase sînt mozaicurile 45, X/46, X,i (X). Consecințele clinice sînt similare cu cele întîlnite în sindromul descris anterior. Noi am studiat o fetiță cu sindrom Turner tipic care avea un mozaic inedit: 45, i(X)/46, X, i(X)/47, XX, i(X), (Duca-Marinescu și colab., 1973), (fig. 48, 49).

Sindromul 45, X/46, XX/47, XXX

Mozaicul este mai frecvent decît cel descris anterior. Purtătoarele sînt constant cromatin-pozitive, dar incidenţa corpusculului Barr poate fi extrem de variabilă. În unele cazuri este foarte mică, sub 5%, în altele este similară cu cea întîlnită la femeile normale. În cîteva observaţii, printre care şi a noastră (Ionescu şi colab., 1967), lipseau celulele cu doi corpusculi. Ele au fost găsite într-un număr foarte mic, în alte cazuri.

Cea mai mare parte a purtătoarelor au malformaţii şi gonade tipic turneriene. În cîteva cazuri, anomaliile somatice au fost absente, iar gonadele erau normal dezvoltate. Fertilitatea nu este, ca atare, excepţională (fig. 47).

Şi noi am întîlnit o femeie cu cicluri menstruale regulate, care a născut un copil normal, dar care a avut mai multe avorturi spontane.

Mozaicul a mai fost descoperit incidental, printre femei care aveau copii cu tulburări diverse. Briggs şi colab. (1963) au descris o mamă normală care aveau un fiu cu anomalia Pelger-Huët, iar Hayward şi Cameron (1961) o mamă al cărui copil avea maladia Hirschprung. Se poate conchide astfel că triplul mozaic 45, X/46, XX/47, XXX nu poate fi bănuit pe criterii clinice.

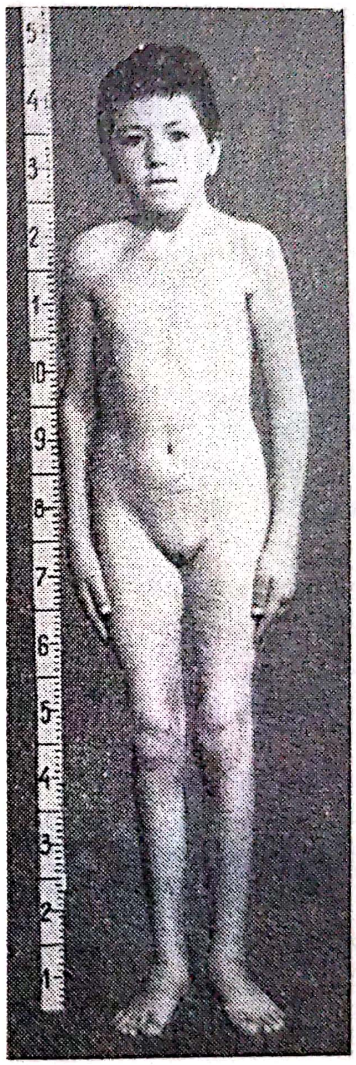


Fig. 47. — Fetiţă cu sindrom Turner şi mozaic 45, X/46,XX/47, XXX.

Sindromul 46, X, i(X)

Sindromul este rar şi poate fi suspectat cînd se remarcă prezenţa unui corpuscul cromatinian mare. Drumstickurile sînt prezente, cu puţine excepţii, într-o proporţie relativ mare.

Manifestările clinice sînt mai puţin polimorfe decît în sindroamele precedente. Bolnavele au, în general hipotrofie staturală, amenoree primară şi o parte dintre malformaţiile turneriene minore — gît scurt, nevi pigmentari, semnul lui Archibald. S-au descris însă şi femei cu sindrom Turner tipic, precum şi femei cu anomalii somatice minore sau chiar aparent normale.

Mai numeroase sînt mozaicurile 45, X/46, X,i (X). Consecinţele clinice sînt similare cu cele întîlnite în sindromul descris anterior. Noi am studiat o fetiţă cu sindrom Turner tipic care avea un mozaic inedit: 45, i(X)/46, X, i(X)/47, XX, i(X), (Duca-Marinescu şi colab., 1973), (fig. 48, 49).

Scanned with OKEN Scanner

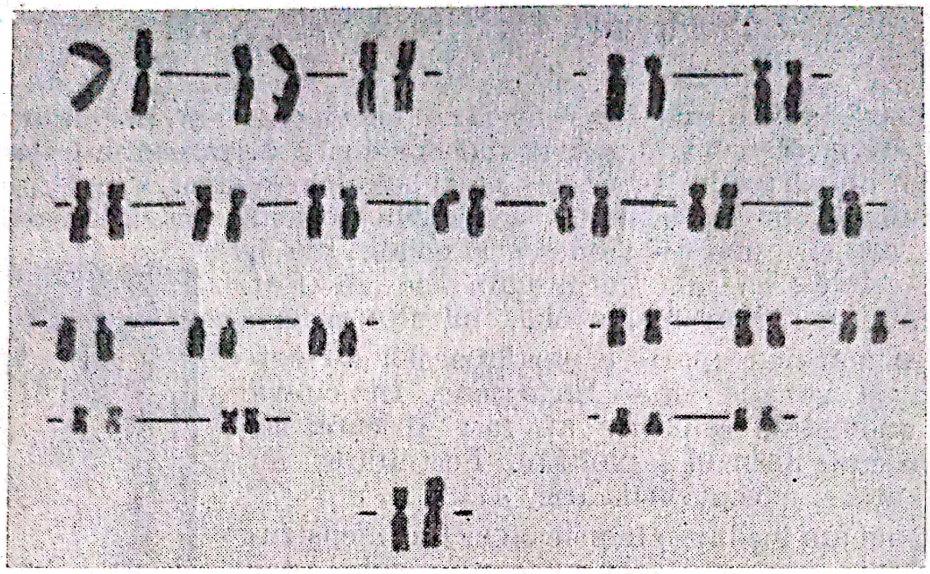


Fig. 48. — Cariotip 46, X, i(X).

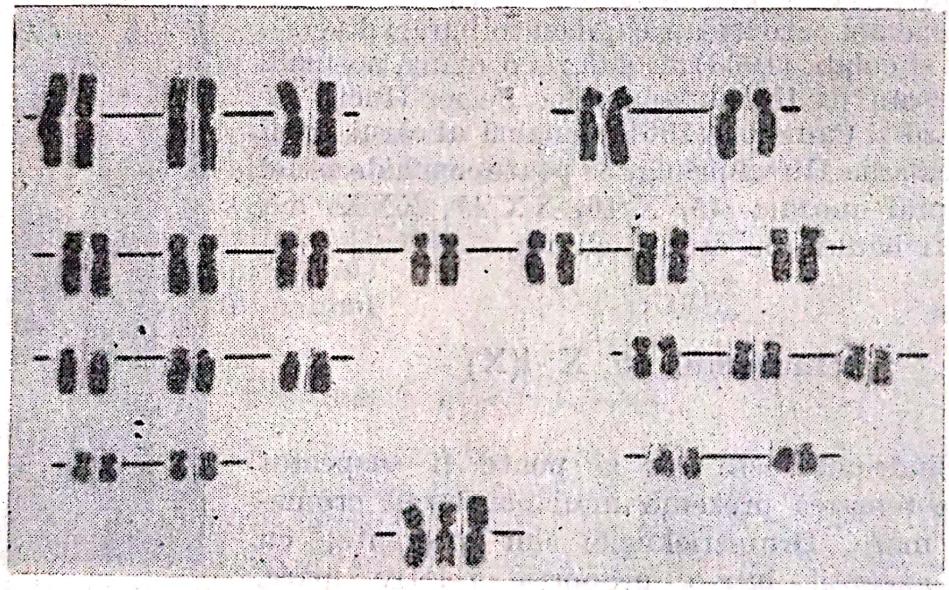


Fig. 49. — Cariotip 47,XX, i(X).

Sindromul 46, X, r(X)

Sindromul a fost descris numai de cîteva ori. Din punct de vedere citogenetic se caracterizează prin prezenţa unui cromozom în formă de inel, într-una sau mai multe linii celulare. S-au descris pînă acum mai multe variante : 45, X/46, X, r(X) ; 45, X/46, XX/46, X, r(X)/47, XX, r(X).

Dimensiunile cromozomului anormal variază de la o bolnavă la alta şi de la o celulă la alta.

Cromatina sexuală a fost prezentă în unele cazuri şi absentă în altele.

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul este descoperit de obicei tîrziu, după pubertate, datorită amenoreei şi infantilismului genital.

Sindromul malformativ este mai puţin grav decît în sindromul 45, X. Sînt frecvente : hipotrofia staturală, implantarea joasă a părului, gîtul scurt, toracele în scut, nevii pigmentari. Gîtul palmat este excepţional. Sînt constante disgenezia gonadală şi hipoplazia organelor genitale interne şi externe.

Asociaţii cu alte tulburări ereditare sau nereditare. Femeile cu sindrom Turner pot avea orice tulburare condiţionată de o mutaţie autozomală. Mutaţiile recesive legate de sex se manifestă însă fenotipic (ca la bărbaţii normali). De aceea, incidenţa tulburărilor condiţionate de asemenea mutaţii se apropie de cea găsită la bărbaţi. De pildă, discromatopsiile au fost găsite de Lindsten (1963) la 6,1 % dintre femeile cu sindrom Turner.

Deşi s-au studiat mai multe serii de femei cu disgenezie gonadală, există puţine observaţii asupra patologiei cîştigate. Engel şi Forbes (1965), în studiul consacrat disgeneziilor gonadale, au atras atenţia asupra unora dintre tulburările pe care le prezintă femeile cu sindrom Turner. Ei remarcau că după vîrsta de 25 de ani, numeroase bolnave devin obeze. Incidenţa hipertensiunii arteriale creşte, cauza fiind necunoscută ; s-ar putea să fie expresia proceselor precoce de îmbătrînire. În alte investigaţii s-a subliniat accentuarea fenomenelor de osteoporoză. Cu toate acestea, rareori devine importantă şi duce la apariţia fracturilor.

Tulburarea cea mai pregnantă este îmbătrînirea timpurie, prezentă la multe dintre femeile citogenetic anormale. După părerea lui Engel şi Forbes, ea pare o consecinţă directă a deficienţelor hormonale. Faciesul devine caracteristic, apar şi leziuni vasculare, deseori întîlnite la bolnave care au şi diabet. Infarctul miocardic a fost rareori menţionat.

S-au căutat şi tulburările care apar mai frecvent la bărbaţi decît la femei : guta, litiaza renală, ulcerul peptic, precum şi bolile care sînt întîlnite mai des la femei : colecistita. Oarecum surprinzător, primele n-au fost găsite, iar colecistita a fost observată la o singură bolnavă.

Diagnosticul poate fi pus cu multă uşurinţă în formele tipice, în care se remarcă o asociere caracteristică de tulburări :

— hipotrofie staturală importantă, cu macroschelie,

— gît palmat, implantarea joasă a părului, anomalii ale feţei,

— torace în scut, scurtarea metacarpianului IV, distrofia condilului intern şi a platoului tibial, osteoporoză, nevi pigmentari, malformaţii cardiace,

— amenoree primară, hipoplazia organelor genitale externe, sexualizare secundară, deficientă, hipergonadotrofinurie.

Siguranţa o aduce, bineînţeles, descoperirea unui cariotip anormal.

Diagnosticul diferenţial, în formele mai puţin clare, se poate pune cu alte tulburări ereditare. Deseori este greu de diferenţiat de tulburările de creştere de diverse cauze.

Sindromul Turner infantil mai poate fi confundat cu sindromul Silver, avînd în comun hipotrofia staturală şi hipergonadotrofinuria. Sin-

Scanned with OKEN Scanner

dromul Silver se mai distinge prin malformaţii digitale, pete pigmentare de culoarea cafelei cu lapte şi dezvoltare sexuală precoce.

Sindromul Turner masculin

În 1948, Flavell a descris primele cazuri de sindrom Turner la băieţi. Ulterior au fost raportate alte cîteva zeci de observaţii, sub numele de „sindrom Turner masculin", „sindrom pseudoturnerian", „infantilism pterygo-nucalis" (Saint-Rome şi colab., 1970).

Genetică. Marea majoritate a bolnavilor au cariotip normal 46, XY. Au fost raportate şi cîteva excepţii : 45, X/46, XY (Ross şi colab., 1965 ; Duca-Marinescu şi colab., 1972) sau 45, X/46, XY/47, XYY (Solomon şi colab., 1964).

Pentru a explica cazurile citogenetic normale s-a emis ipoteza că ar putea fi condiţionate de o mutaţie, fie recesiv autozomală — ipoteza pare puţin probabilă deoarece aproape toate observaţiile sînt sporadice şi consanguinitatea nu este mai mare printre părinţii copiilor afectaţi decît în restul populaţiei — fie de o mutaţie dominantă cu expresivitate variabilă.

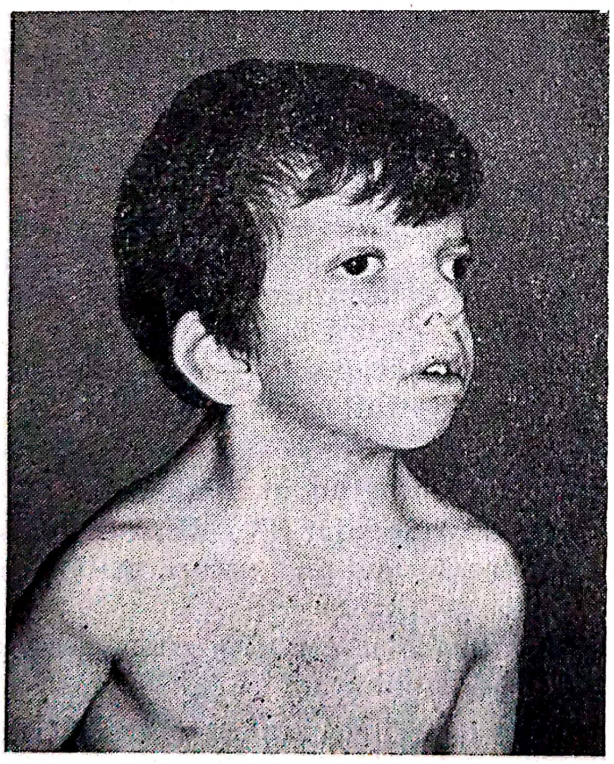


Fig. 50. — Copil cu sindrom Turner masculin (după M. Bene).

N-ar fi exclus ca sindromul Turner masculin să fie în realitate condiţionat de tulburări genetice distincte şi ca fiecare să antreneze un tablou clinic mai mult sau mai puţin caracteristic.

Clinică. Malformaţiile somatice prezente sînt similare cu cele observate în omologul său (fig. 50).

Scanned with OKEN Scanner

Incidenţa malformaţiilor într-o serie constituită din 25 de cazuri publicate în literatura genetică sau studiate în Institutul de endocrinologie :

Întîrziere mentală	8/25
Hipotrofie staturală	18/25
Facies asimetric	5/25
Ptoză palpebrală	5/25
Hipertelorism	7/25
Epicantus	6/25
Fante palpebrale antimongoloide	3/25
Exoftalmie	2/25
Urechi jos implantate	8/25
Micrognaţie cu retrognaţie	6/25
Palat înalt	10/25
Inserarea joasă a părului pe ceafă	7/25
Gît palmat	18/25
Gît scurt	3/25
Deformaţii toracice	10/25
Malformaţii cardiace	10/25
Scurtarea metacarpianului IV	5/25
Anomalii genitale	12/25

În general, organele genitale externe sînt hipoplazice. Un grup mic de copii au anorhidie. Deseori gonadele sînt situate intrainghinal sau intraabdominal. Organele genitale externe sînt normal conformate. S-au citat doar cîţiva copii cu hipospadias (Milcu şi colab., 1968 c).

Examenul anatomo-histologic reliefează prezenţa unei disgenezii gonadale — tubii seminiferi sînt rari şi mici; celulele Leydig prezintă o variabilitate individuală considerabilă. După pubertate azoospermia este constantă.

Diagnosticul diferenţial se pune cu sindromul Noonan, care are în plus hipertelorism accentuat şi malformaţii de cord drept — 75% au o stenoză pulmonară. Sindromul Noonan pare să fie condiţionat poligenic. (Maximilian şi colab., 1976 a).

Sindromul triplo-X

Sub acest nume au fost incluse toate tulburările condiţionate de 3 cromozomi X. Primul caz a fost descris de Jacobs şi colab. (1959). Bolnava studiată prezenta amenoree secundară, organe genitale externe hipoplazice şi hipoplazie mamară. Ovarele semănau cu cele ale femeilor la climacterium. În mucoasa bucală existau celule cu 1 corpuscul şi celule cu 2 corpusculi Barr.

Iniţial, femeile cu 3 cromozomi X, ca şi drosofilele, erau numite superfemele. Termenul se consideră însă eronat, şi a fost înlocuit cu cel de triplo-X. Din 1959 s-au descris nenumărate cazuri cu această anomalie cromozomială.

Scanned with OKEN Scanner

Citogenetică. În cele mai multe dintre observaţiile raportate s-a întîlnit o singură linie celulară (fig. 51). Există însă multe cazuri cu 2—3 populaţii celulare : 45, X/47, XXX—45, X/46, XX/47, XXX—46, XX/ /47, XXX—47, XXX/48, XXXX—46, XX/47, XXX/48, XXXX—45, X/46, XX/47, XXX/48, XXXX. Cu excepţia mozaicului 45, X/47 XXX, care prezintă similitudini cu sindromul Turner, celelalte nu prezintă un tablou clinic caracteristic (Ionescu şi colab., 1966 a).

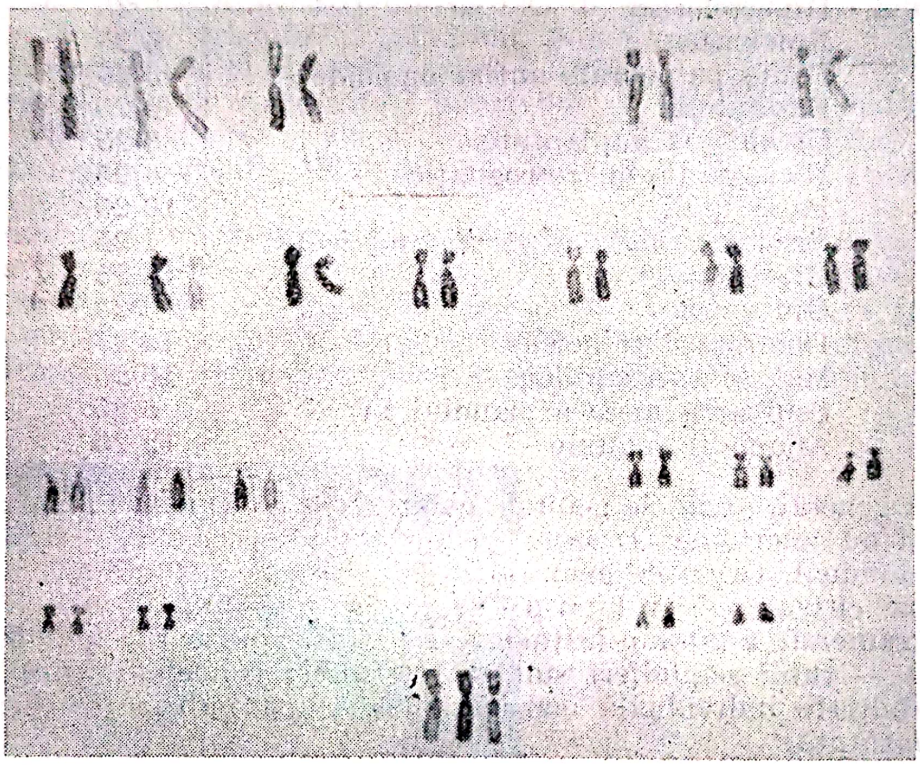


Fig. 51. — Cariotip 47,XXX.

În mucoasa bucală, 2/3 dintre celule au un singur corpuscul Barr şi 1/3 au 2 corpusculi. La femeile cu mozaic XX/XXX procentul celulelor cu 2 corpusculi este mai mic, în medie 16%. În sîngele periferic se remarcă un aspect particular. În timp ce numărul drumstik-urilor este mai mic decît la femeile citogenetic normale, numărul nodulilor sesili creşte (Mittwoch, 1963) şi este asociat cu o reducere a numărului mediu de lobi ai neutrofilelor.

Asocierea cu alte aberaţii cromozomiale are un caracter excepţional şi după toate probabilităţile este întîmplătoare. S-au descris femei triplo-X şi trizomie 21 şi femei triplo-X şi trizomie 18.

Factorii care influenţează non-disjuncţia. Cromozomul suplimentar este rezultatul unui accident de diviziune meiotică — fie în ovogeneză, fie în spermatogeneză. El poate fi influenţat de factori multipli. Cel mai binecunoscut este vîrsta parentală. Ca şi în alte trizomii, vîrsta mamei este ceva mai mare decît media populaţiei generale.

Frecvenţă. Pe baza concluziilor celor mai importante cercetări citogenetice făcute pînă acum, ca şi pe baza datelor proprii, Nielsen (1972)

Scanned with OKEN Scanner

a ajuns la concluzia că frecvenţa sindromului triplo-X este de 0,92‰. Ca atare, în Danemarca, care avea în 1972 aproape 5 milioane de locuitori şi unde se năşteau 70 000 copii anual, numărul total al femeilor triplo-X ar fi fost de 2 280, frecvenţă ceva mai mare decît cea găsită de Barr şi colab. (1969) : 1/1 794 (0,56‰).

În institute speciale, printre bolnavele handicapate mental, ca şi printre cele cu tulburări psihice majore, incidenţa este semnificativ crescută. De exemplu, printre femeile întîrziate mental frecvenţa este de 4,30‰ (1: 232), de 7,7 ori mai mare decît cea stabilită de Barr şi colab. (1969) printre nou-născuţi ; frecvenţa varia de la o serie la alta. În timp ce în cercetarea lui Marquez-Monter şi colab. (1968) sau Nakagome şi colab. (1965) nu s-a întîlnit nici un caz, în cea a lui Maclean şi colab. (1968) era de 6,4‰. În spitalele de psihiatrie, frecvenţa este de 0,27 % (1 :370), de 4,8 ori superioară celei găsite la naştere de Barr şi colab. (1969). În aceste serii au fost incluse femei cu schizofrenie, depresiune, paranoie, melancolie. Într-o şcoală specială pentru copii handicapaţi mental din Bucureşti frecvenţa era de 0,8% (Duca-Marinescu şi colab., 1976).

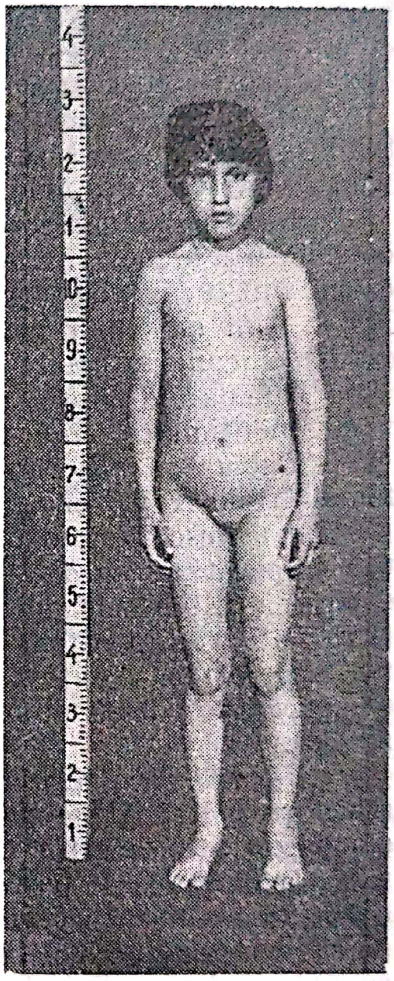


Fig. 52. — Fetiţă cu sindrom triplo-X.

Se pare că numărul femeilor XXX este mai mare decît cel găsit printre nou-născuţii fete şi în serile constituite din bolnave cu epilepsie. În seria lui Takey şi colab. (1968), formată din 209 epileptice, două aveau 3 cromozomi X. Seria este însă mult prea mică pentru a ajunge la concluzii corecte.

Aspecte clinice. Un cromozom X suplimentar nu are consecinţe negative sau, dacă are, de multe ori nu sînt importante. Ceva mai mult de jumătate dintre aceste femei sînt fenotipic normale, au înălţime normală şi uneori au fost descoperite întîmplător în cursul unor cercetări de rutină (fig. 52). Craniul este normal. Numai în cîteva cazuri s-au raportat femei cu micro-, macro- sau hidrocefalie, asociate cu malformaţii faciale, buză de iepure şi fantă palatină, palat înalt şi arcuit, hipertelorism.

În mod excepţional aceste femei prezintă cîteva trăsături care reamintesc de sindromul Down. Dar, şi atunci se adaugă alte malformaţii : gît palmat, cutis laxa (Sandberg, 1960). Davidenkova (1966) a raportat 3 bolnave cu multiple malformaţii printre care : faţă înaltă asimetrică, arcade supraorbitare puternice şi microftalmie.

Sistemul nervos. Femeile triplo-X sînt mai frecvent înapoiate mental şi au mai des tulburări psihice majore (predomină schizofrenia) decît femeile citogenetic normale. Coeficientul de inteligenţă este destul de mic :

54 ± 17. Variaţiile individuale sînt foarte mari, între 20 şi limita inferioară a normalului.

Se poate presupune astfel că un X în plus generează tulburări nervoase structurale şi biochimice care explică înapoierea mentală şi psihozele. Malformaţiile grave ale sistemului nervos central sînt extrem de rare. S-au raportat fete cu anomalii similare celor întîlnite în sindromul de trizomie D — hipoplazia lobilor frontali, agenezia bulbilor olfactivi, hipoplazie cerebrală, asociate cu malformaţii scheletice sau viscerale multiple. Gravitatea şi raritatea leziunilor ne permit să presupunem că ele nu sînt consecinţa anomaliei gonozomiale, ci a unei aberaţii structurale nedetectate sau a unor mutaţii genice.

Malformaţiile scheletice sînt extrem de rare şi apar alături de anomalii variate viscerale sau ale sistemului nervos. S-au citat femei cu cifoscolioză, genu valgum, sindactilie.

Malformaţii viscerale. În cîteva cazuri s-au întîlnit defecte cardiace congenitale (defect atrioseptal, stenoza arterei pulmonare), dar se pare că nu sînt o consecinţă directă a anomaliei cromozomiale, deoarece fetele XXX sînt extrem de rare în seriile selecţionate de copii cu malformaţii cardiace congenitale (Gautier-Nouaille, 1967).

Anomaliile renale nu au fost investigate sistematic. Puţinele observaţii menţionate sînt neconcludente.

Tulburări endocrine. În mod cu totul excepţional au fost descoperite femei triplo-X în serviciile de endocrinologie. Astfel, Malvaux şi colab. (1967) au descoperit o femeie cu semne fruste de hipotiroidism şi epicantus, implantare joasă a părului şi tulburări psihice moderate. Nu ar fi însă exclus ca tulburările endocrine să fie relativ frecvente. Olanders şi Wälinder (1970) au studiat o femeie cu cutis verticis girata, obezitate, diabet zaharat, hiperostoză frontală internă şi tulburări psihice. Ei presupun că toate ar putea avea drept punct de plecare o tulburare endocrină indusă cromozomial.

Gonade. Deşi iniţial s-a crezut că sindromul triplo-X se caracterizează prin leziuni gonadale necaracteristice, ulterior a devenit evident că majoritatea acestor femei au gonade funcţionale şi sînt bine sexualizate. Pubertatea se instalează normal; s-au menţionat şi cîteva cazuri în care pubertatea a apărut tardiv. 30% dintre ele au născut. Tulburările de ciclu menstrual sînt întîlnite într-un sfert din cazuri. Chiar în asemenea cazuri, cînd modificările de ciclu au fost atribuite unor leziuni gonadale, ele permit totuşi o bună diferenţiere sexuală. Menopauza precoce este rară. Rosenkranz (1966) a studiat 36 de femei cu amenoree secundară şi hipoplazie uterină marcată : 3 dintre ele aveau un cariotip 47, XXX, iar 4 un mozaic 46, XX/47, XXX. La examenul histologic s-a constatat absenţa foliculilor şi raritatea corpilor albicans.

Tumori maligne. Nu se ştie încă cert dacă excesul de gonozomi X măreşte riscul apariţiei neoplaziilor, dar cîteva observaţii sugerează o asemenea legătură. Bartuska şi Vardaro (1972), de pildă, au descoperit o femeie cu un mozaic 46, XX/47, XXX care avea cancer uterin, iar Day şi colab. (1963) o fetiţă cu 47, XXX şi retinoblastom.

Concentraţie familială. Teoretic vorbind, o femeie cu triplo-X produce două feluri de ovule, cu 1 X şi cu 2 X. S-ar naşte astfel copii normali şi fete triplo-X sau băieţi cu sindrom Klinefelter. Cu toate acestea, aproape

Scanned with OKEN Scanner

toate femeile cu XXX care au născut au avut numai copii citogenetic normali. Dintre excepţii reamintim cîteva. Rosenkranz (1963) a raportat o femeie XXX care a născut un băiat cu sindrom Klinefelter şi o altă femeie cu un mozaic XX/XXX care a născut 2 fii, unul XXY şi altul normal. Williams (1969) a studiat o femeie cu un mozaic XX/XXX care a născut un băiat cu un mozaic XY/XXY. Cea mai interesantă observaţie aparţine lui Bergemann (1961) care a cercetat o familie în care bunica avea un mozaic XXX/XXXX. A născut 4 copii, 2 citogenetic normali şi două fete cu un mozaic : prima avea o triplă linie celulară XX/XXX/XXXX, iar a doua o dublă populaţie XXX/XXXX. Ultima a avut o fată cu acelaşi mozaic şi încă una cu 2 gonozomi X, dar cu o trizomie 21. Se pare, analizînd şi alte observaţii, că mamele cu mozaicuri nasc copii cu mozaicuri. Explicaţia este necunoscută după cum este necunoscută şi explicaţia faptului că femeile XXX nasc, cu puţine excepţii, copii normali.

Sindromul de tetra- şi pentazomie X

Pînă acum s-a descris un număr foarte mic de femei cu 4 sau 5 cromozomi X. Ca atare, tabloul clinic nu este încă suficient de bine conturat.

Citogenetică. Alături de cîteva cazuri de tetrazomie X „pură" s-au descris femei care aveau diverse mozaicuri : 47, XXX/48, XXXX — 46, XX/47, XXX/48, XXXX — 45, X/46, XX/47, XXX/48, XXXX. În epiteliul bucal al femeilor 48, XXXX se observă celule cu 1—3 corpusculi cromatinieni. Femeile cu pentazomie sînt la fel de rare. În mucoasa lor bucală apar şi celule cu 4 corpusculi.

În tetrazomia X, tulburările clinice sînt în general reduse. Pe primul plan stă înapoierea mentală, care ar fi mai accentuată decît la femeile cu trizomie X. Diferenţele individuale sînt mari. Malformaţiile somatice sînt reduse. Lejeune şi Abonyi (1968), Vacher şi Gispert (1969) susţineau că bolnavele au o dismorfie craniofacială caracteristică, care aminteşte vag de sindromul Down : microcefalie, faţă largă şi rotundă, hipertelorism asociat aplatizarea rădăcinii nasului, anomalii oculare (cataractă polară posterioară bilaterală, uşoară îngustare a cîmpului vizual cu scotom central, opacitatea cristalinului), hipotrofia etajului facial mijlociu, mandibulă largă şi rotunjită, urechi jos inserate, gît scurt. Este doar o impresie, deoarece semnele caracteristice lipsesc ; nu există nici hipertelorism, nici epicantus, nici petele lui Brushfield. Bolnavele au „un fals aer" de trizomie 21, după expresia lui De Grouchy şi colab. (1968), care ar fi un important element de diagnostic.

Anomaliile membrelor sînt rare. Au fost menţionate : sinostoza radio-cubitală, brahimezofalangia celui de-al cincilea deget sau a tuturor degetelor, dislocaţia congenitală de şold, displazie acetabulară cu îngustarea aripilor iliace.

Organele genitale externe sînt normale. Caracterele sexuale secundare sînt însă slab dezvoltate. Structura gonadelor este necunoscută. Se pare că gonada funcţionează normal, deşi este probabil anovulatorie.

Scanned with OKEN Scanner

Ca atare, fertilitatea este redusă. S-a semnalat o singură femeie, care a născut un copil cu trizomie 21.

Dermatoglifele nu prezintă particularităţi, cu excepţia unei creste simiene bilaterale.

În pentazomia X, tulburările sînt mai accentuate şi mai specifice. Înapoierea mentală şi malformaţiile cardiace au fost întîlnite într-o treime din cazuri. Bolnava studiată de Ricci şi colab. (1968) prezenta o dismorfie craniofacială importantă, cu hipertelorism, fisuri palpebrale oblice, rădăcina nasului aplatizată, urechi jos inserate şi palat înalt, arcuit, precum şi anomalii ale extremităţilor. Coeficientul de inteligenţă era foarte mic (sub 25). Diferenţierea sexuală era deficitară. În celelalte cazuri s-au observat malformaţii minore : hipertelorism, epicantus, strabism şi creastă simiană (Yamada şi Nerisshi, 1971 ; Vacher şi colab., 1975).

Diagnostic diferenţial. Dacă nu există semne de hipogonadism, nimic nu sugerează existenţa unei anomalii gonozomiale. Amenoreea secundară poate fi condiţionată de tulburări endocrine sau de o disgenezie ovariană : ovare paupere (Ionescu şi colab., 1967, 1969). Cele mai numeroase probleme le pun cazurile, excepţional de rare, cu malformaţii multiple şi severe, care sugerează un sindrom de trizomie C,D sau E. În asemenea împrejurări numai examenul citogenetic poate asigura diagnosticul de certitudine.

Disgenezia gonadală pură

Sub numele de ,,disgenezie gonadală pură", ,,disgenezie gonadală izolată", ,,disgenezie gonadală cu talie normală" sau ,,agenezie gonadală" a fost separată o formă particulară de disgenezie gonadală caracterizată prin : agenezie gonadală, fenotip feminin normal, absenţa sexualizării pubertare. Cadrul nosologic este bine conturat atît din punct de vedere clinic, cît şi morfopatologic şi citogenetic.

Sub raport citogenetic există două forme : a) cu cromatină sexuală pozitivă şi cariotip 46, XX ; b) cu cromatină sexuală negativă şi cariotip 46, XY. Forma 46, XX pare mai frecventă (2/1) decît forma 46, XY (Serment şi colab., 1969).

Au fost descrise şi femei cu mozaicuri 45, X/46, XX, care au însă deseori malformaţii turneriene (Milcu şi colab., 1963 d). S-au raportat mai multe observaţii familiale, două sau trei ,,surori" cu 46, XY (Giusti şi colab., 1966 ; Stănescu şi colab., 1968 ; Berger şi colab., 1972 ; Murie şi colab., 1975). Aceste observaţii sugerează că cel puţin o parte dintre cazurile 46, XY ar putea fi condiţionate de o mutaţie genică.

Clinică. Fenotipul este întotdeauna feminin. Lipsesc semnele sexualizării pubertare : sîni nedezvoltaţi, regiunea mamară uşor reliefată de ţesutul adipos ; ţesutul glandular absent ; areolele mici şi palide ; mameloanele punctiforme şi invaginate.

Talia este cuprinsă între limitele normalului, cu totul excepţional sub 150 cm. Într-o statistică făcută de Blanc (1968), talia se situa în 42,5% din cazuri între 155 şi 165 cm ; în 30% între 165 şi 170 cm şi în 27,5% peste 170 cm. Raportul dintre segmente este armonios, dar uneori

există o disproporţie de tip eunucoid în care domină cazurile cu cariotip 46,XY (Serment şi colab., 1969).

Organele genitale externe sînt infantile, cu vulva necoborîtă, labiile mici hipoplazice şi palide, iar cele mari slab dezvoltate. Mucoasa vaginală este subţire şi hipotrofică. Pilozitatea pubo-axilară este săracă, cu fir subţire şi debil. Amenoreea primară este constantă.

Organele genitale interne sînt feminine şi hipoplazice : uter infantil, trompe şi pavilioane normal conformate, dar slab dezvoltate. Gonadele sînt absente. În situl ovarian, pe faţa posterioară a ligamentului larg, în locul gonadei se găseşte o bandeletă dură alb-sidefie, lungă de 2—4 cm, lată de 2—5 cm şi groasă de 1—2 mm. Examenul morfopatologic al bandeletei arată că este formată din ţesut fibros, cu aranjament turbionat, aspect ce evocă stroma ovariană. Uneori se pot evidenţia grupuri de celule de tip interstiţial sau elemente caracteristice progonadei. Niciodată însă nu se găsesc formaţiuni foliculare, prezenţa lor ar anula diagnosticul de disgenezie gonadală pură. Bandeleta este lipsită de activitate steroidogenetică. Ca o consecinţă a absenţei feed-back-ului gonadic, gonadotrofinele hipofizare sînt crescute.

Scanned with OKEN Scanner

Sindroamele A

Sindromul de trizomie parţială a braţelor lungi ale cromozomului 1 (1q+)

Singurul fapt cert este că există un astfel de sindrom. Numărul cazurilor cunoscute este însă extrem de mic (Neu şi colab., 1974; Van der Berghe, 1973).

Copiii cu această aberaţie provin din părinţi care au o translocaţie în care este implicat şi un segment din braţele lungi ale cromozomului 1. Efectele sînt variate: micrognaţie, nas cărnos, degete lungi, anomalii cardiace, absenţa sau involuţia timusului.

Sindromul de monozomie parţială a braţelor lungi ale cromozomului 1 (1q−)

Doar cîteva observaţii ne permit să conturăm tabloul clinic al acestui sindrom.

Copiii cu acest sindrom descind din părinţi care au o translocaţie echilibrată. La naştere au o greutate mică (în jur de 2 000—2 200 g) şi o lungime semnificativ mai mică decît a copiilor citogenetic normali. Ei prezintă malformaţii variate: ochi protuberanţi, micrognaţie, urechi jos inserate şi rotate, coloboma bilaterală a irisului, gît gros, degete scurte, clinodactilie bilaterală, anomalii cardiace — defect septal ventricular. Înapoierea mentală pare să fie obişnuită (Garver şi colab., 1976).

Sindromul de trizomie parţială a braţelor scurte ale cromozomului 2 (2p+)

Francke şi Jones (1976) au raportat 2 copii, veri de gradul II, cu un complex malformativ similar. Ambii proveneau din mame care aveau o translocaţie în care era implicat şi un fragment din braţele scurte ale cromozomului 2. În aceeaşi familie existau încă 7 purtători ai translocaţiei (fig. 53).

Sindromul se distinge prin: înapoiere mentală profundă, microcefalie, frunte înaltă şi proeminentă, rădăcina nasului adîncă, epicantus, hipoplazie maxilară, nas scurt cu nările îndreptate în sus, bărbie ascuţită, anomalii oculare (miopie, astigmatism, ptoză palpebrală, dacriostenoză).

Scanned with OKEN Scanner

Extremităţile prezintă destul de puţine anomalii : degete hiperextensibile, subluxaţia articulaţiilor interfalangiene proximale, picior plat, distanţă mare între degetele de la picioare.

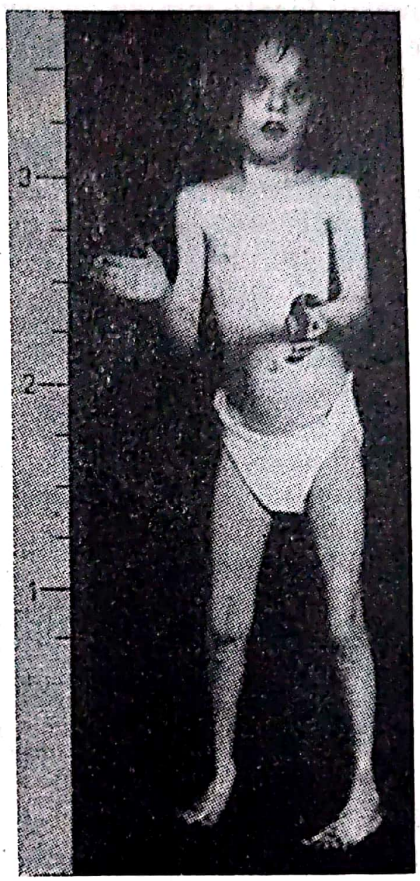


Fig. 53. — Copil cu trizomie pentru braţele scurte ale cromozomului 2 (după Francke şi Jones, 1976).

Copiii mai prezentau piept excavat şi dextrocardie.

Organele genitale externe sînt hipoplazice.

Sindromul de trizomie parţială a braţelor lungi ale cromozomului 2 (2q+)

Acest sindrom este excepţional de rar ; a fost întîlnit de cel puţin 8 ori. Ca şi în cazurile precedente, copiii proveneau din familii cu translocaţii echilibrate.

Clinic, sindromul se distinge prin : rădăcina nasului proeminentă, hipertelorism, filtru lung, micrognaţie, palat larg cu sau fără despicătură, urechi malformate şi jos inserate, mîini scurte, reducerea numărului de arcuri (Rosenthal şi colab., 1974 ; Warren şi colab., 1975).

Scanned with OKEN Scanner

Sindroamele de trizomie 3

Pînă acum s-au descris copii cu malformaţii multiple şi trizomie totală, trizomie parţială a braţelor scurte şi trizomie parţială a braţelor lungi. Numărul foarte mic de observaţii nu permite încă o separare a celor trei forme, cu atît mai mult cu cît există o similitudine evidentă între consecinţele lor clinice (Chiyo şi colab., 1976).

Fig. 54. — Copil cu trizomie parţială pentru braţele lungi ale cromozomului 3 (după Chiyo şi colab., 1976).

Copiii cu trizomie totală 3 au dismorfii craniofaciale; micrognaţie, rădăcina nasului proeminentă, urechi jos inserate, gît scurt. La acestea se adaugă malformaţii minore ale extremităţilor — camptodactilie; anomalii viscerale — cardiace, hernie inghinală, malrotaţia colonului, chiste ale corticalei renale, diverticulul lui Meckel — şi malformaţii genitale — criptorhidie sau uter bicorn. Toţi copiii cu această aberaţie au avut şi o hipoplazie a cerebelului. Linia simiană pare să fie frecventă.

Copiii cu trizomie parţială a braţelor scurte sau lungi prezintă o serie de malformaţii similare (fig. 54); faţă pătrată, hipertelorism, urechi anormale, despicătură palatină, micrognaţie, rădăcina nasului proeminentă, camptodactilie, malformaţii cardiace, atrezie esofagiană, mare frecvenţă de vîrtejuri pe degete. Ca şi în sindromul de trizomie totală 3 există o hipoplazie cerebelară.

Sindroamele B

Sindromul de deleţiune a braţelor scurte ale cromozomului 4 (4p−)

În 1965, Wolf şi colaboratorii au raportat un copil cu o deleţiune a braţelor scurte ale unui cromozom B, care prezintă însă tulburări diferite de cele întîlnite în sindromul „cri du chat". Folosind timidina marcată, au conchis că cele două sindroame sînt condiţionate de aberaţii cromozomiale distincte. În cazul studiat de ei cromozomul anormal aparţinea perechii 4, în timp ce în sindromul „cri du chat" era implicat unul dintre cromozomii perechii 5. Studiul benzilor prin fluorescenţă a confirmat această observaţie (Franceschini şi colab., 1973).

Frecvenţa reală este necunoscută deoarece numărul cazurilor publicate pînă acum este mic (aproximativ 40). Pornind de la numărul observaţiilor publicate, s-a presupus că sindromul ar fi de 6—10 ori mai rar decît sindromul „cri du chat", ceea ce înseamnă un caz la cîteva zeci de mii sau sute de mii de naşteri. De pildă într-o serie constituită din 10 000 de nou-născuţi, studiată de Passarge şi colab. (1970), nu s-a găsit nici un caz. Se pare că deleţiunile importante antrenează malformaţii incompatibile cu evoluţia embrionului. Aşa s-ar explica şi faptul că aberaţia cromozomială nu a fost întîlnită nici printre embrionii eliminaţi spontan. Raportul între sexe (B/F) este 1/2.

Citogenetică. Lungimea fragmentului pierdut este variabilă, după unele observaţii nu pare să depăşească 10% din lungimea braţelor, iar după altele lipseşte jumătate din braţele mici (Miller şi colab., 1970) sau chiar mai mult : 3/4. În aproape toate observaţiile publicate pînă acum s-a găsit o singură linie celulară. Carter şi colab. (1969) au descris un copil care semăna clinic cu sindromul condiţionat de deleţiunea parţială a braţului scurt al cromozomului 4, dar care avea un cromozom 4 în inel.

Factorii care influenţează deleţiunea sînt necunoscuţi. În orice caz, vîrsta părinţilor nu pare să fie mai mare decît media populaţiei. În 10% dintre cazuri părinţii sînt purtătorii unei translocaţii. În antecedentele părinţilor nu s-au găsit nici iradieri, nici infecţii virotice.

Aspecte clinice. Sarcina evoluează normal. Greutatea la naştere este sub 2 000 g, cea mai mică valoare întîlnită printre copii cu anomalii cromozomiale. Copilul prezintă o evidentă dismorfie craniofacială ; craniul este constant mic, microcefal. Gîtul palmat reaminteşte de cel observat în sindromul Turner, dar nu este atît de evident. Sprîncenele sînt absente sau slab dezvoltate în regiunea internă. Rădăcina nasului este largă, iar nasul deseori încovoiat ca un cioc de pasăre. Ochii depărtaţi au frecvent epicantus. Fantele palpebrale sînt orientate în jos. Aproximativ jumătate dintre bolnavi au strabism divergent. Deseori se observă şi alte anomalii oculare : microftalmie, cataractă, exoftalmie, colobom al irisului, ptoză palpebrală — un evantai de malformaţii frecvent întîlnit în toate aberaţiile autozomale. Urechile sînt jos inserate şi au relieful

Scanned with OKEN Scanner

şters. S-au descris deseori malformaţii ale buzei (buză de iepure) şi mai rar şi ale palatului (despicătură palatină). Buza superioară este plină, mai bine dezvoltată în zona mediană, aşa încît reaminteşte de gura de peşte şi, după observaţia lui Miller şi colab. (1970), seamănă cu gura observată la copiii care au avut buză de iepure şi au fost supuşi unei intervenţii chirurgicale reparatoare. Mandibula este hipoplazică.

Tabelul nr. 10

Incidenţa malformaţiilor întîlnite în sindromul 4p– (după Centerwall şi colab., 1975)

	Majoritatea (50—100%)	10—50% dintre cazuri	mai puţin de 10%
Anomalii generale	creştere anormală	asimetrie craniofacială	infecţii recurente
Sistem nervos central şi neuromuscular	microcefalie, convulsii, hipotonie	hipertonie a membrelor inferioare	sinchinezie
Ochi	hipertelorism, strabism, epicantus	fante palpebrale antimongoloide, nistagmus, exoftalmie, pete Brushfield	fantă mongoloidă, cataractă, megalocornee, opacitate corneană
Urechi	mari, jos inserate	mici şi rotate, canal auditiv strîmt, apendici sau fosete preauriculare	surditate
Nas	larg, glabelă proeminentă	nări de formă triunghiulară, dacriostenoză	—
Gură	micrognaţie, colţuri îndreptate în jos, buză de iepure şi/sau fantă palatină	palat înalt, arcuit	uvulă bifidă, malocluzii
Trunchi	—	anomalii cardiace, pelvis mic, unghiurile iliace mărite	hemivertebră, scolioză spina bifida, 13 coaste, hernie ombilicală, hipoplazia sau absenţa rinichiului
Organe genitale	—	criptorhidie, hipospadias, anomalii ale organelor genitale interne	hernie inghinală, pubertate precoce
Extremităţi	hipolazia crestelor dermice	anomalii ale degetelor, striaţii oblice ale unghiilor, clinodactilie, linie simiană, scurtarea metacarpienelor şi metatarsienelor	sinostoză radiocubitală, diafize îngroşate, polidactilie, picior strîmb congenital
Piele—păr	—	nevi pigmentari	sprîncene rare în zona medială; pilozitatea capilară redusă

Scanned with OKEN Scanner

Întîrzierea psihomotorie şi *hipotoniu musculară* sînt evidente în toate cazurile. Convulsiile se însoţesc cu anomalii ale traseului electroencefalografic. Examenul anatomo-patologic al creierului a reliefat existenţa, inconstantă, a unei hidrocefalii asociată uneori şi cu un deficit de septaţie al creierului.

Malformaţiile scheletice nu sînt deosebit de frecvente. S-au descris copii cu luxaţie congenitală de şold, cu picior strîmb congenital sau cu anomalii ale degetelor. Foarte dese sînt întîrzierile de osificare ale toracelui şi pelvisului.

Malformaţiile viscerale sînt rare (1/3). De cele mai multe ori este vorba de malformaţii cardiace diverse, îndeosebi defecte septale şi dextrocardie. Mai rar au fost semnalate malformaţii pulmonare. Anomaliile renale sînt sporadice. Taylor şi colab. (1970 a) au publicat un copil la care lipseau rinichiul şi ureterul stîng. Cel puţin o treime dintre copii au hernii inghinale.

Anomalii genitale. Criptorhidia şi hipospadiasul uşor apar la cei mai mulţi dintre copiii afectaţi. Fetele au uneori o slabă hipertrofie clitoridiană şi dacă trăiesc au o pubertate precoce.

Leziuni cutanate sînt frecvente. Mai mult de jumătate dintre copii au hemangioame şi unghii hipoplazice, cu striuri transversale.

Cercetările de rutină biochimice, ca şi cele endocrinologice nu au reliefat nici un fel de modificări importante.

Dermatoglifele. Cea mai interesantă anomalie este hipoplazia crestelor dermale, palmare şi plantare. Hipoplazia a fost remarcată îndeosebi în regiunea proximală a suprafeţei palmare şi aici cu totul particular în aria hipotenară şi în zona triradiusului axial. La acelaşi individ există o diversitate de forme, de la hipoplazia marcată pînă la dezvoltarea normală. Ca element care favorizează punerea diagnosticului se adaugă o creştere a numărului de arcuri. Poziţia triradiusului axial este deseori normală.

Durata de viaţă este redusă şi depinde, într-o largă măsură, de existenţa malformaţiilor cardiace. Majoritatea copiilor mor în primul an de viaţă. S-au descris însă şi copii care au trăit mult mai mult. Unul dintre cazurile raportate de Miller şi colab. (1970) avea 11 ani, iar altul, studiat de Taylor şi colab. (1970 a), avea 17 ani.

În concluzie, diagnosticul de 4p— poate fi suspectat la toţi copiii care prezintă o greutate la naştere sub 2 000 g, microcefalie, defect de scalp, buză de iepure, cu sau fără fantă palatină, defecte congenitale de cord, anomalii oculare, hipospadias.

Riscul recurenţei este necunoscut. Pînă acum nu a fost raportat nici un caz familial. În orice caz, se impune studiul citogenetic al părinţilor, chiar dacă şansa de a găsi o translocaţie este mică. S-a recomandat ca toate mamele care au născut un copil cu această anomalie, să aibă un nou copil numai după stabilirea structurii citogenetice a embrionului.

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul de trizomie parţială a braţelor scurte ale cromozomului 4 (4p+)

Acest sindrom a fost descris în 1974 de către Réthoré şi colaboratori, pe baza observaţiilor proprii şi a cazurilor deja publicate. Ulterior s-au mai adăugat cîteva zeci de cazuri.

Sindromul este extrem de rar. Aproape întotdeauna unul dintre părinţi este purtătorul unei translocaţii echilibrate. Raportul dintre sexe este 1.

Purtătorii aberaţiei cromozomiale prezintă malformaţii puţine şi necaracteristice : craniu mic—microcefalie—uneori asimetric, frunte plată, glabelă proeminentă, inserţie joasă a părului, ochi mici şi adînciţi, hipertelorism, nistagmus, urechi jos implantate, buza superioară foarte fină, uneori buză de iepure, menton ascuţit. Nasul este caracteristic—datorită aplaziei oaselor proprii este mic şi sferic; mai tîrziu forma se modifică, dar păstrează ceva din „nasul unui boxer".

S-au citat puţine malformaţii cardiace—hipoplazia aortei.

S-au mai menţionat dismorfii ale coloanei vertebrale, subluxaţie de şold, polidactilie, hallus valgus, picior în piolet.

Anomaliile genitale sînt rare—hipospadias.

Dermatoglifele prezintă puţine particularităţi—creastă simiană şi creşterea numărului de vîrtejuri digitale.

Sindromul de deleţiune a braţelor lungi ale cromozomului 4 (4q−)

Doar trei cazuri cunoscute pînă la sfîrşitul anului 1975 permit conturarea tabloului clinic (Van Kempen, 1975).

Cei trei copii prezentau o serie de malformaţii comune : greutate mică la naştere, microcefalie cu înapoiere mentală profundă, asimetrie facială, hipertelorism şi epicantus, urechi cu vîrf ascuţit-urechi de satir, rădăcina nasului largă şi plată, buză de iepure şi fantă palatină, micrognaţie, anomalii dentare — dinţi mici, absenţa incisivilor superiori, anomalii osteoarticulare — scolioză, extensie limitată a coatelor, anomalii ale extremităţilor—mîini mari, clino- şi sindactilie bilaterală, picior plat şi valg, malformaţii cardiace, anomalii genitale — hipospadias, criptorhidie, scrot mic.

Sindromul de trizomie parţială a braţelor lungi ale cromozomului 4 (4q+)

Shaw şi colab. (1965) au raportat primul caz cu acest sindrom, la care s-au adăugat cîteva observaţii noi. Unii dintre părinţii copiilor cu această anomalie au o translocaţie echilibrată.

Scanned with OKEN Scanner

Trizomia parţială 4q induce modificări fenotipice evidente. Copii se nasc frecvent prematur, cu greutate semnificativ mai mică decît aceea a copiilor citogenetic normali.

Principalele malformaţii observate în sindromul de trizomie 4q + (după Dutrillaux şi colab., 1975):

Microcefalie	71,4
Frunte fugindă	100
Sutură metopică proeminentă	50,0
Blefarofimoză, ptoză sau microftalmie	83,3
Fante palpebrale oblice în jos şi în afară	60,0
Colţurile gurii lăsate în jos	100
Urechi mari	100
jos implantate	100
retroînclinate	100
helix replicat	100
antehelix proeminent	100
tragus hipoplazic	100
lob hipoplazic	100
Micrognaţie moderată	100
Gît scurt	87,4
Spaţiu intermamelonar crescut	80,0
Ectopie testiculară	100
Anomalii renale	66,6
Anomalii ale extremităţilor	50,0 (încurbarea degetelor III, IV,V)

Înapoierea mentală este profundă — coeficientul de inteligenţă sub 50. Mai rar au fost descrise anomalii scheletice — scolioză lombară, prezenţa unei coaste suplimentare — precum şi anomalii dentare. Dermatoglifele prezintă cîteva particularităţi: creastă simiană, absenţa triradiusului t.

Sindromul de deleţiune a braţelor scurte ale cromozomului 5 (5p–)

Sindromul a fost descris de Lejeune şi colaboratori, în 1963. Purtătorii acestei aberaţii scot un ţipăt neobişnuit, care seamănă cu miorlăitul unui pui de pisică. De aceea, sindromul a fost numit „cri du chat", nume sugestiv care s-a generalizat.

Tulburarea pare să fie foarte rară. Frecvenţa reală nu este cunoscută, dar pare să oscileze între 1/50 000 şi 1/100 000 (Polani, 1969). Într-o mare cercetare făcută în Marea Britanie nu s-a găsit nici un caz printre 54 000 de nou-născuţi (Taylor, 1970). Turpin şi Berger (1968) presupun că frecvenţa ar fi de 1/3 000, adică la fel de frecventă sau chiar mai frecventă decît sindromul Patau. După alte păreri, incidenţa este mai mare. Sergovich şi

Scanned with OKEN Scanner

colab. (1969) au găsit un caz într-o serie constituită din 2 159 de nou-născuți.

Sigur, deleţiunea braţelor mici ale cromozomului 5 nu este excepţional de rară printre bărbaţii cu înapoiere mentală profundă. Breg şi colab. (1970) au descoperit 7 cazuri printre bolnavii cu coeficient de inteligenţă sub 35, internaţi într-o instituţie specială.

Printre nou-născuţi predomină fetele. Sex-raţio este 0,5. Probabil este vorba de eliminarea preferenţială a băieţilor. După vîrsta de 2 ani însă, raportul dintre sexe se egalizează, datorită unei mortalităţi ridicate a

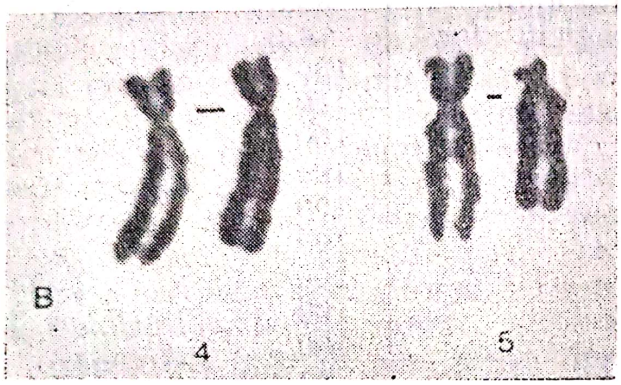


Fig. 55. — Deleţiunea braţului scurt al cromozomului 5 (după Dutrillaux şi Lejeune, 1972).

femeilor. Nu ar fi exclus ca fenomenul să fie aparent şi încă de la naştere sex-raţio să se apropie de 1, dar datorită faptului că ţipătul atît de caracteristic este mai pregnant la fete, ele să fie studiate mai frecvent (Breg şi colab., 1970).

Citogenetică. Cea mai mare parte a copiilor cu sindromul „cri du chat" au o deleţiune „pură" a unuia dintre cromozomii 5 (fig. 55). Rareori s-au descris mozaicuri normal/deleţiune, cromozomi în formă de inel sau translocaţii. În ultimul caz, braţele mici au fost transferate pe unul dintre cromozomii B, D, G.

Lungimea braţului anormal este variabilă; în cazurile studiate de Berg şi colab. (1970) avea între 45—65% din valoarea normală. În toate cazurile lipseşte banda 5 p 14, pierderea acestei porţiuni părînd să explice trăsăturile fenotipice majore (Niebuhr, 1972).

Dată fiind raritatea aberaţiei, asocierea ei cu alte anomalii cromozomiale este excepţional de rară. Astfel s-au raportat copii cu 5 p— şi trizomie 21 şi leucemie mieloidă acută (Mann şi Fafferty, 1972), cu 5 p— şi sindrom Goldenhar (displazie oculo-auriculară) (Ladekal, 1968) şi un copil cu 5 p— şi sindrom Ehler-Danlos (Manassero şi colab., 1968).

Factorii care favorizează accidentul cromozomial. Pînă acum nu s-a descoperit nici un factor favorizant. Vîrsta părinţilor este similară celei din seriile de control. În antecedentele părinţilor nu s-au descoperit alţi agenţi mutageni. Există o singură excepţie, cea raportată de Stoeknius şi colab. (1966), care au studiat un copil al cărui tată era radiolog. S-a observat apoi, fără să existe nici o explicaţie, că mamele care au născut copii anormali au o capacitate reproductivă slabă şi deseori avortează sau nasc copii cu malformaţii grave, deosebite însă de cele întîlnite la probanzi.

Scanned with OKEN Scanner

Aspect clinic. Sarcina evoluează normal. Durata de gestaţie este, de asemenea, normală. Greutatea copilului cu deleţiune este însă ceva mai mică decît a copiilor normali, în jur de 2 500 g.

Purtătorii deleţiunii prezintă mai puţine malformaţii decît cei cu trizomie 13 sau 21, iar un număr oarecare nu au nici o malformaţie evidentă. Elementul surprinzător este ţipătul, care de la naştere are un caracter

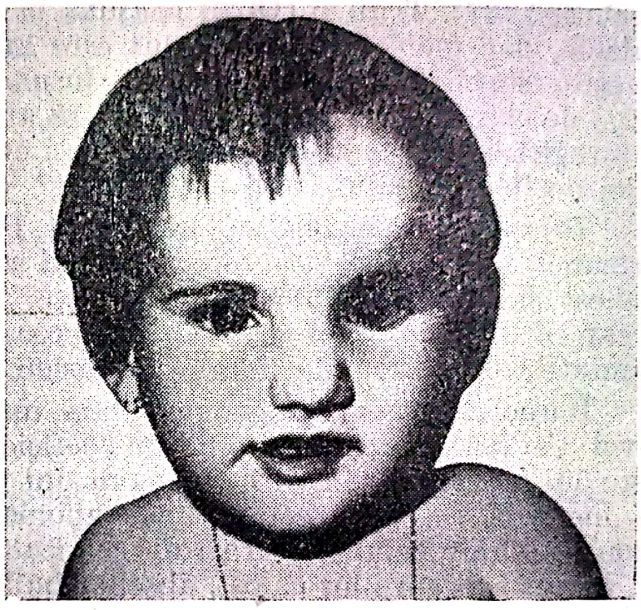


Fig. 56. — Copil cu sindromul de deleţiune a braţelor scurte ale cromozomului 5 (după Dutrillaux şi Lejeune, 1972).

straniu. Pare un plînset cu timbru ascuţit şi este expresia unei malformaţii a lar ingelui.

Craniul este mic şi rotund. Microcefalia face parte constant din complexul de malformaţii şi deseori este simptomul major pentru care se cere investigaţia citogenetică. Circumferinţa capului oscilează între 45 şi 51 cm. Indicele cefalic este însă variabil. Cei mai mulţi bolnavi sînt dolicocefali. Înălţimea capului pare să fie normală. Faţa este rotundă, în lună plină. Aspectul cel mai caracteristic este hipertelorismul, care este condiţionat de aplatizarea bazei nasului şi de existenţa unui epicantus bilateral. Prezenţa acestor caractere, microcefalia şi hipertelorismul neobişnuit de larg, sugerează diagnosticul, care poate fi completat de o serie de malformaţii, mai puţin constante : bosă metopică, oblicitatea fantelor palpebrale, strabism divergent. Foarte rar se întîlnesc şi alte anomalii oculare : cataractă, degenerescenţă retiniană (fig. 56). Urechile sînt jos inserate, dezlipite, în evantai, cu lobul hipoplazic. Mandibula este mică şi rămîne ca atare chiar şi la bolnavii în vîrstă. Deşi gura de lup şi buza de iepure nu sînt caracteristice, ele pot fi întîlnite uneori. Malformaţiile dentare sînt obişnuite. Breg şi colab. (1970) au observat că bolnavii au numeroase malocluzii. Palatul este profund şi ogival.

La bolnavii mai în vîrstă, unele dintre anomaliile citate se atenuează, ţipătul caracteristic dispare după vîrsta de 3 ani, dar vocea rămîne ascuţită, masivul facial nu mai este rotund, iar hipertelorismul diminuă. Rareori, în locul hipertelorismului se observă un hipotelorism. Faţa se alungeşte şi

Scanned with OKEN Scanner

devine asimetrică. Diferenţele dintre copii şi adulţi pot fi o consecinţă a modificării procesului de dezvoltare sau, cred Berg şi colab. (1970), numai rezultatul interpretării diferite a hipertelorismului.

Cu o atenţie deosebită s-a studiat laringele. Iniţial s-a crezut că ţipătul se datoreşte unei malacii laringiene, faptului că malformaţiile laringiene nu sînt constant aparente, sau debilităţii mentale care ar antrena disfuncţia mecanismelor care intervin în elaborarea ţipătului (Schmid şi Vischer, 1967). Truffer (1970) a ajuns la concluzia că nu există laringomalacie, dar morfologia laringelui este anormală, etajul glotic superior lipseşte, etajul glotic inferior este format dintr-o membrană despicată în 2/3 de către glotă. Membrana pare să aibă o structură anormală. Curba de înregistrare a ţipătului seamănă mai curînd cu cea a miorlăitului unei pisici decît cu a unui copil normal.

Dezvoltarea psihomotorie este lentă. Reflexele sînt slabe, iar hipotonia permanentă. Datorită hipotoniei, copilul seamănă cu o „păpuşă de cîrpă" (Genest şi colab., 1965) şi nu zîmbeşte. Tot Genest şi colab. (1965) au arătat că în urma unei stimulări dureroase, copilul geme şi geamătul lui reaminteşte din nou de miorlăitul pisicii.

Înapoierea mentală este profundă, mai accentuată decît în sindromul Down. Cei mai mulţi bolnavi au un coeficient de inteligenţă sub 20, rareori peste 50. Aşa se explică de ce bolnavii sînt incapabili să comunice. Înapoierea mentală este consecinţa unor anomalii variate ale creierului. Unii bolnavi au hidrocefalie, alţii atrofie corticală cu uşoară dilataţie a ventriculelor, agenezie a corpilor caloşi, absenţa bulbului olfactiv ; lobii frontali sînt foarte mici. Cu toate acestea, citoarhitectura pare normală.

Copiii afectaţi sînt hipotonici. Mai tîrziu hipotonia dispare. Dezvoltarea musculară este slabă.

Malformaţiile scheletice sînt rare şi nespecifice. Au fost menţionate absenţa celei de-a doua hemivertebră cervicală (sindromul Klippel-Feil), zigodactilia degetelor de la mînă şi de la picior, scurtarea metacarpienelor, agenezia unor falange, picior plat, scolioza şi sinusuri frontale largi. Mai caracteristică este forma bazinului. Consecutiv creşterii unghiului iliac, indicele iliac este mai mare decît la copiii normali. Labrune şi colab. (1967) au insistat asupra maturaţiei osoase, remarcînd că osificarea este normală, dar că uneori depăşeşte vîrsta cronologică.

Malformaţiile viscerale. Anomaliile cardiace nu sînt frecvente şi nici caracteristice. S-au descris toate tipurile posibile de malformaţii—persistenţa canalului arterial, comunicarea intraatrială şi interventriculară, cardiomegalie, sindromul lui Ivemark. Anomaliile aparatului digestiv sînt practic absente. Tractul urogenital are rare malformaţii (de ex. absenţa unui rinichi).

Organele genitale externe sînt normale sau prezintă mici malformaţii — hipospadias. Gonadele nu au fost studiate sistematic. S-au citat sporadic tulburări ale ciclului menstrual şi hipoplazii testiculare. La autopsia unuia dintre bolnavi, testiculele aveau regiuni normale şi regiuni cu hialinizare tubulară (Breg şi colab., 1970).

Dacă la nou-născut, diagnosticul nu pare să întîmpine dificultăţi deosebite, la adolescenţi şi la adulţi variabilitatea este atît de mare încît

Scanned with OKEN Scanner

numai investigaţia citogenetică aduce diagnosticul de certitudine. Cauzele variabilităţii sînt necunoscute. Nu se ştie dacă există sau nu vreo legătură între dimensiunile fragmentului pierdut şi intensitatea fenomenelor clinice. Dată fiind însă variabilitatea deleţiunii şi cea a tulburărilor clinice o asemenea corelaţie pare posibilă.

Examenele biochimice de rutină sînt normale.

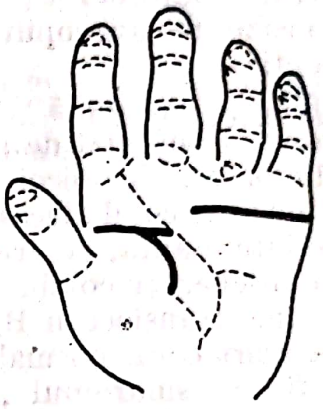


Fig. 57. — Pliurile palmare şi dermatoglifele „cri du chat": pliu în flexiune distal rectiliniu oprit în dreptul mediusului; triradius înalt (t').

Dermatoglifele prezintă cîteva particularităţi: creastă simiană uni- sau bilaterală şi triradius axial distal (fig. 57). La unii copii, numărul de creste digitale este mai mare decît în populaţia generală. S-a mai semnalat, uneori, creşterea frecvenţei figurilor tenariene şi scăderea frecvenţei figurilor hipotenariene. Prezenţa acestui complex de modificări a fost considerat drept un semn util de diagnostic (Berger, 1972).

Pînă acum s-au raportat mai mulţi copii cu un mozaic normal/deleţiune. În măsura în care datele de care dispunem sînt concludente se poate presupune că linia normală nu atenuează gravitatea malformaţiilor.

Cu totul excepţional s-au descris copii cu toate tulburările caracteristice sindromului, dar cu cariotip aparent normal (Mc Gavin şi colab., 1967). Pentru explicarea acestor cazuri s-a sugerat existenţa unor deleţiuni mici, nedetectabile.

Evoluţie. Media de viaţă este necunoscută. Ceva mai puţin de 10% mor timpuriu, din cauza, în special, a malformaţiilor cardiace. Speranţa de viaţă este însă destul de mare. S-au raportat cîţiva adulţi cu acest sindrom, unul dintre ei avînd 55 de ani.

Diagnostic diferenţial. Cele două sindroame, 4 p— şi 5 p — prezintă multe similitudini, ceea ce, iniţial, a pus la îndoială independenţa sindromului 4 p—. Independenţa lor a fost demonstrată prin autoradiografie.

Există totuşi un număr de elemente care permit clinic diagnosticul. Astfel, greutatea medie la naştere a copiilor 4 p— este sub 2 000 g, în timp ce a copiilor 5 p— se apropie de 2 700 g. Durata de gestaţie este cu o săptămînă mai mică (38,8) la primii decît la ultimii (39,9). Prezenţa ţipătului caracteristic în 5 p— este un element de diagnostic deosebit de preţios, dar nu suficient, deoarece a fost observat şi la un copil cu un mozaic nor-

Scanned with OKEN Scanner

mal/trizomie D. Malformaţiile faciale sînt similare. Urechile au totuşi un desen mult mai simplu în 4 p—. La aceiaşi copii prezenţa hipospadiasului, absent la cei cu 5 p—, constituie un semn distinctiv. Convulsiile sînt mult mai frecvente în sindromul 4 p— decît în 5 p—. De asemenea copiii cu sindromul 4p — au deseori un defect al scalpului din care mai tîrziu rămîne o zonă de alopecie. Hipoplazia crestelor dermale nu apare în sindromul 5 p—.

Rareori, sindromul 4 p— poate fi confundat cu sindromul de trizomie 13 : în cazul în care copiii au defect de scalp, coloboma, palatoschizis şi crize epileptice.

Profilaxie. În 10—15% din cazuri, copiii cu acest sindrom au moştenit cromozomul anormal de la unul dintre părinţi, purtătorul unei translocaţii echilibrate, de obicei B/D, B/G. Din acest motiv, toate rudele apropiate ale unui copil afectat vor trebui investigate citogenetic. O familie extrem de interesantă, cu trei veri afectaţi, a fost raportată acum cîţiva ani de Koulischer şi colab. (1967). Unul dintre părinţi şi bunica erau purtătorii unei translocaţii B/D. Ca atare, orice purtător are o şansă din două de a avea copii normali — jumătate dintre ei sînt purtători — şi anormali, fie cu sindromul „cri du chat", fie cu trizomie parţială 5.

Sindromul de trizomie parţială a braţelor scurte ale cromozomului 5 (5p+)

Sindromul descris de Lejeune şi colab. (1965) pare să fie excesiv de rar. Pînă în 1976 au fost raportate numai 4 cazuri (Dallapicola, 1976). Dintre ele, trei erau fete şi numai unul singur băiat.

În toate cazurile, copiii cu această anomalie provin din familii în care unul dintre părinţi are o translocaţie echilibrată, şi deseori există şi alţi copii cu o deleţiune a braţelor scurte ale cromozomului 5.

Nou-născuţii nu prezintă malformaţii notabile — frunte plată, cu arcuri supraorbitare modest dezvoltate, sprîncene lungi şi subţiri, macrostomie şi proeminenţa mandibulei. Înapoierea mentală este moderată (coeficientul de inteligenţă se situează între 20 şi 80).

Este evident că diagnosticul nu poate fi asigurat de aceste elemente, dar poate fi suspectat dacă în aceeaşi fratrie există copii cu sindromul „cri du chat".

Sindromul de trizomie parţială a braţelor lungi ale cromozomului 5 (5q+)

Tabert şi colaboratorii au descris în 1975 primul caz de sindrom 5 q+. Copilul provenea dintr-o familie în care existau mai mulţi purtători ai unei translocaţii echilibrate. Se pare că prezenţa suplimentară a unui

fragment din braţele lungi antrenează anomalii fenotipice importante. La naştere, copilul a avut o hipotrofie ponderală moderată, care s-a accentuat cu vîrsta. Dezvoltarea psihomotorie a fost lentă. Se adaugă o astenie musculară puternică. Există şi o evidentă dismorfie facială — faţă cu aspect bătrînicios şi inexpresiv, ochii globuloşi, epicantus — şi numeroase malformaţii dentare. Sternul pare să fie proeminent, fără apendice xifoid.

S-au descris de asemenea malformaţii scheletice — spina bifida oculta, lordoză dorsală şi lombară, scolioză — şi cardiace — defect septal interventricular.

Extremităţile prezintă malformaţii reduse — haluce mare şi o depresiune accentuată, de fiecare parte a gleznei, între tendoanele flexorilor şi maleolele laterale. Dermatoglifele sînt normale.

Scanned with OKEN Scanner

Sindroamele C

Sindromul de trizomie parţială a braţelor scurte ale cromozomului 6 (6p+)

Numai cîteva observaţii permit descrierea acestui sindrom, care pare să fie excepţional de rar (Therkelsen şi colab., 1975 ; Chiyo şi colab., 1975).

Nou-născuţii cu acest sindrom prezintă hipotrofie staturoponderală şi o serie de malformaţii necaracteristice ale capului — microcefalie, frunte proeminentă, planoccipitalie şi fontanele larg deschise ; fantele palpebrale sînt înguste datorită unei blefarofimoze sau blefaroptozis ; strabism ; hipertelorism ; rădăcina nasului este îngustă, iar vîrful este bulbos ; menton proeminent ; urechi jos inserate cu antitragus puţin dezvoltat. Malformaţiile extremităţilor sînt reduse — degetul mare mai gros, cu spaţiul interdigital larg. Malformaţiile cardiace par obişnuite — comunicare interauriculară. Unul dintre copii avea hipoplazie renală.

Nu s-au semnalat anomalii scheletice şi nici genitale.

Sindromul r (6)

Acest sindrom este cunoscut doar prin cîteva observaţii (Moore şi colab., 1973 ; Salamanca-Gomez şi colab., 1975).

Consecinţele clinice ale aberaţiei cromozomiale sînt variabile, deoarece pierderile de material genetic diferă de la un bolnav la altul. Cîteva malformaţii au fost întîlnite în toate cazurile : greutate mică la naştere, microcefalie, înapoiere mentală, facies particular (microftalmie, epicantus, rădăcina nasului aplatizată, urechi jos inserate, micrognaţie, palat înalt, microstomie). Se adaugă malformaţii cardiace şi scheletice (hemivertebre, picior strîmb congenital).

Sindromul de trizomie parţială a braţelor lungi ale cromozomului 7 (7q+)

Pînă acum s-a publicat doar un număr redus de observaţii, de aceea descrierea are un caracter provizoriu.

Frecvenţa sindromului pare să fie extrem de mică. În orice caz, toţi copiii cu acest sindrom provin din părinţi care au o translocaţie care implică şi braţele lungi ale cromozomului 7.

Tabloul clinic, după datele sumarizate de Lewandowski şi Yunis (1975), prezintă o serie de caractere comune : sarcina evoluează normal ; la

Scanned with OKEN Scanner

naştere copiii au o greutate semnificativ mai mică decît cei citogenetic normali. Craniul este mic, microcefalic, cu fontanelele larg deschise. Părul este cîrlionţat. Urechile sînt jos inserate. S-au descris variate dismorfii faciale: hipertelorism, fisuri palpebrale înguste, nas mic, macroglosie, micrognaţie, frecvent despicătură palatină. Înapoierea mentală este constantă. Malformaţiile scheletice sînt inconstante: cifoscolioză, luxaţie congenitală de şold, picior strîmb congenital.

Se pare însă că frecvenţa şi tipurile de malformaţii sînt condiţionate de segmentul în plus. După părerea lui Berger (1975), se pot izola două entităţi.

Sindromul 7q31—7qter.

Purtătorii acestei trizomii prezintă următoarele particularităţi: greutate mică la naştere, hipotrofie staturo-ponderală, craniu uşor anormal — bose frontale proeminente, occipital bombat —, fante palpebrale orizontale şi mici, palatoschizis, macroglosie, implantarea joasă a urechilor, retrognatism, hipotonie musculară.

Sindromul 7q21(7q22)—7q31

Segmentul triplicat este mai mic şi implicit malformaţiile sînt ceva mai rare şi mai puţin importante: întîrziere psihomotorie, fante palpebrale mici, epicantus, strabism, hipertelorism, gît scurt. Lipsesc hipotonia, despicătura palatină, macroglosia. Dermatoglifele sînt normale.

Media de viaţă este necunoscută. Cel mai vîrstnic bolnav cunoscut pînă acum avea 27 de ani.

Sindromul „ochi de pisică"

În 1965, Schachenmann şi colaboratorii au descris un sindrom nou, caracterizat citogenetic prin prezenţa unui mic cromozom supranumerar, submetacentric, asemănător prin dimensiuni cu cromozomul Ph_1. Noël şi colab. (1973) au conchis că el este derivat din cromozomul 7.

Numărul observaţiilor este foarte mic (20) de aceea descrierea de faţă are un caracter provizoriu.

Bolnavii au, toţi, coloboma verticală a irisului şi atrezie anală, cu fistule recto-vestibulare. Acestea sînt malformaţiile cardinale. Purtătorii se disting printr-un facies particular, cu hipertelorism şi fante palpebrale antimongoloide.

Inconstant au fost descrise fistule preauriculare bilaterale, mici hernii ombilicale şi anomalii renale, malformaţii frecvent întîlnite şi în sindromul de trizomie 22. De aceea, Zellweger şi colab. (1976) au presupus că sindromul „ochi de pisică" ar fi expresia unei trizomii 22.

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul de trizomie 8

După toate probabilităţile, frecvenţa sindromului este foarte mică deoarece majoritatea feţilor sînt eliminaţi la începutul evoluţiei intrauterine.

Aspectele clinice sînt deosebit de variabile. La naştere, copiii au o greutate normală sau superioară mediei : jumătate dintre puţinii copii cu această trizomie au avut 4 000 g.

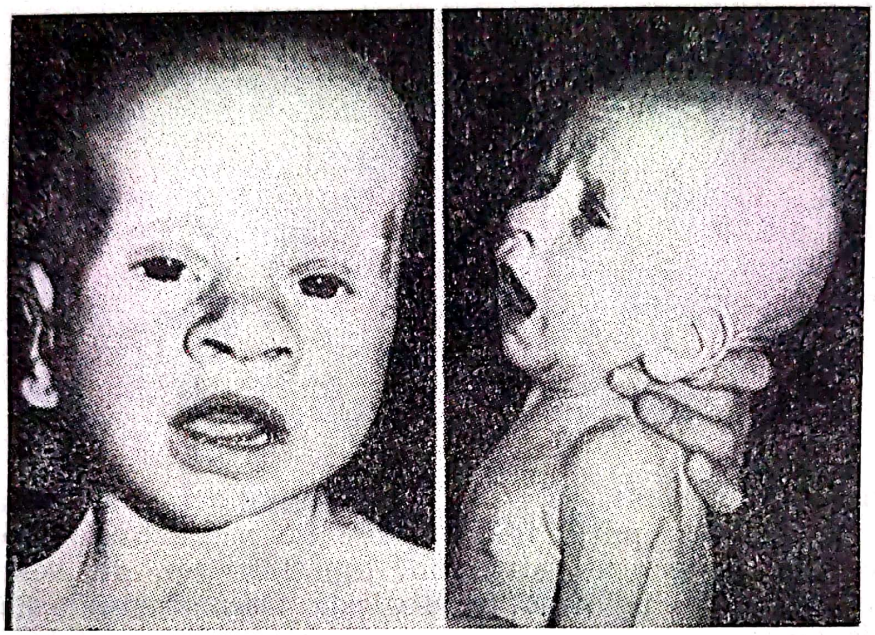


Fig. 58. — Copil cu trizomie 8 mozaic (după Biplasma, 1972).

Sindromul se caracterizează prin malformaţii puţine : capul este normal, numai bosele frontale sînt proeminente. Masivul facial este, de asemenea, normal (fig. 58, 59). S-au semnalat doar cîteva anomalii minore : urechi jos inserate cu antehelix mic, mandibula uneori mică. Un singur copil, cel raportat de Kakati şi colab. (1973), avea palatoschizis. Anomaliile oculare sînt însă frecvente : strabismul a fost observat la aproximativ 50% dintre purtători. S-au descris şi malformaţii ale sistemului cardiovascular — defecte septale — precum şi ale tractului urinar.

Înapoierea mentală este moderată sau chiar absentă, dacă există un mozaic.

Anomaliile gonadale sînt rare şi nespecifice : criptorhidie, chiste ovariane.

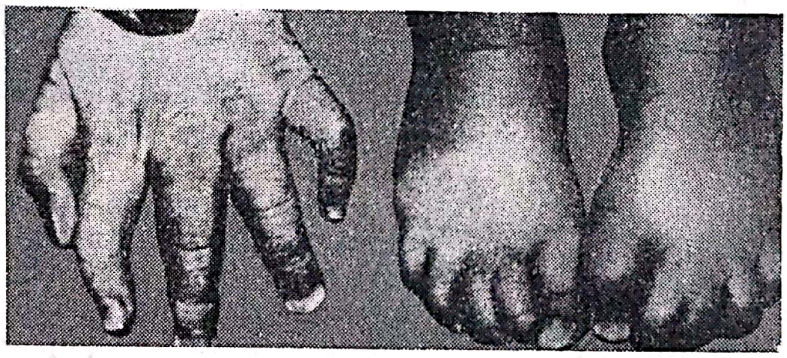
Mai numeroase sînt malformaţiile scheletice : hipoplazia omoplatului şi a humerusului, spina bifida oculta, fuziunea coastelor cervicale, clinodactilie, hipoplazie falangiană.

Media de viaţă pare să fie destul de mare. Unul dintre bolnavii studiaţi avea 27 de ani.

Scanned with OKEN Scanner

În concluzie, diagnosticul de trizomie 8 poate fi suspectat în cazurile în care se asociază următoarele anomalii: deficit mental moderat, urechi jos inserate, palatoschizis și clinodactilie.

Fig. 59. — Copil cu trizomie 8. Mîna și piciorul aceluiași copil prezintă clinodactilia degetului mic, sindactilie parțială a celui de-al doilea și al treilea deget și retroflexiunea degetului mare de la picior (după Kakati și colab., 1973).



Sindromul de deleţiune parţială a braţelor scurte ale cromozomului 8 (8p−)

Deoarece s-au raportat prea puţine cazuri, consecinţele clinice ale anomaliei cromozomiale nu se pot defini. Se poate presupune doar că modificările fenotipice sînt reduse. Cazul studiat de Taillemite și colab. (1975) avea numai cîteva malformaţii necaracteristice. Înapoierea mentală era însă profundă.

Sindromul de trizomie parţială a braţelor lungi ale cromozomului 8 (8q+)

S-a descris un singur bolnav cu trizomie parţială 8—8 qter. Anomalia pare să antreneze tulburări similare, dar mai puţin grave, celor prezente în sindromul de trizomie 8.

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul de trizomie 9

În mod cu totul excepţional s-au întîlnit copii cu trizomia întregului cromozom 9. De obicei, aceşti copii au un mozaic normal/trizomie 9 (Feingold şi Atkins, 1973).

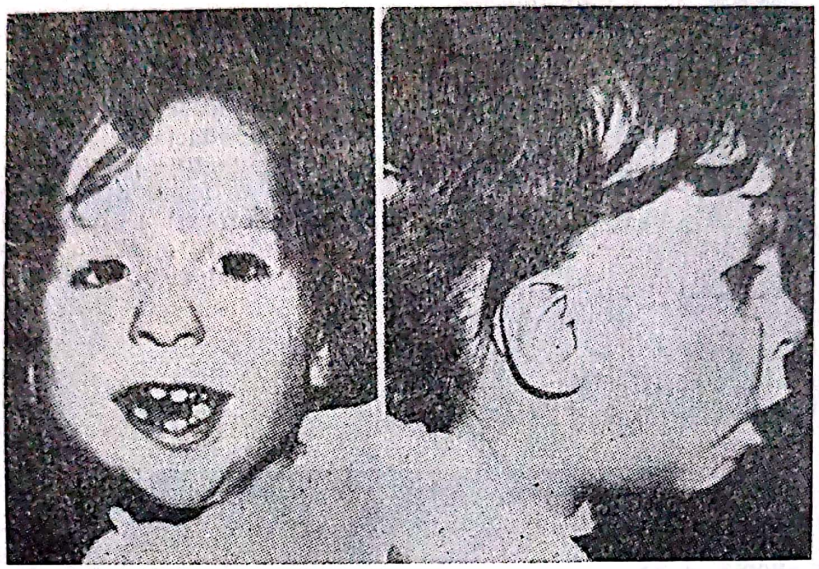


Fig. 60. — Copil cu trizomie 9 (după Hoehn, 1971).

Sindromul se distinge prin (fig. 60) : hipotrofie staturală, microcefalie cu înapoiere mentală, fisuri palpebrale mici, enoftalmie, nas proeminent, bulbos, maxilar proeminent, palat înalt şi arcuit, urechi jos inserate, retrognaţie, malformaţii cardiace — defect de sept interventricular, dextropoziţie, anomalii ale organelor genitale externe — hipoplazie peniană, criptorhidie.

Un element important de diagnostic îl constituie limitarea mişcărilor coapsei, precum şi prezenţa malformaţiilor genunchiului.

Din punct de vedere clinic este greu de diferenţiat sindromul de trizomie 9 de sindroamele 9 p+ şi 9 p +.

Sindromul de deleţiune parţială a braţelor scurte ale cromozomului 9 (9p–)

Cîteva observaţii publicate pînă acum sugerează că pierderea braţelor scurte ale cromozomului 9 antrenează un tablou clinic caracteristic (Alfi, 1973 ; Serville şi colab., 1976). În jumătate dintre cazurile raportate deleţiunea implică benzile distale p 23 şi p 24. Aproape în toate observaţiile publicate unul dintre părinţi avea o translocaţie echilibrată.

Tabloul clinic. Sarcina evoluează normal. Cu excepţia unui singur caz, născut prematur, toţi ceilalţi aveau înălţimea şi greutatea normale.

Sindromul se caracterizează prin : craniu lung şi îngust, înapoiere mentală, frunte proeminentă, occipital aplatizat, hipertelorism, aplatiza-

rea rădăcinii nasului, buză superioară lungă, urechi jos inserate şi anormale (unul dintre cazuri studiate de Alfi avea o îngustare a canalului auditiv), gît scurt şi larg, malformaţii cardiace, hernie ombilicală, inghinală, diafragmatică, anomalii ale extremităţilor (îngroşarea degetului mare, inserarea distală a aceluiaşi deget, poli- şi sindactilie).

Investigarea radiologică a scos în relief alte cîteva anomalii : fisură a oaselor parietale, fracturi.

S-au observat şi modificări ale dermatoglifelor : număr de creste crescut, hipoplazia desenelor palmare.

Sindromul de trizomie parţială a braţelor scurte ale cromozomului 9 (9p+)

În 1970, Rethoré şi colaboratorii au identificat acest sindrom cu ajutorul metodelor de bandare. Aberaţia a mai fost descrisă, dar în lipsa

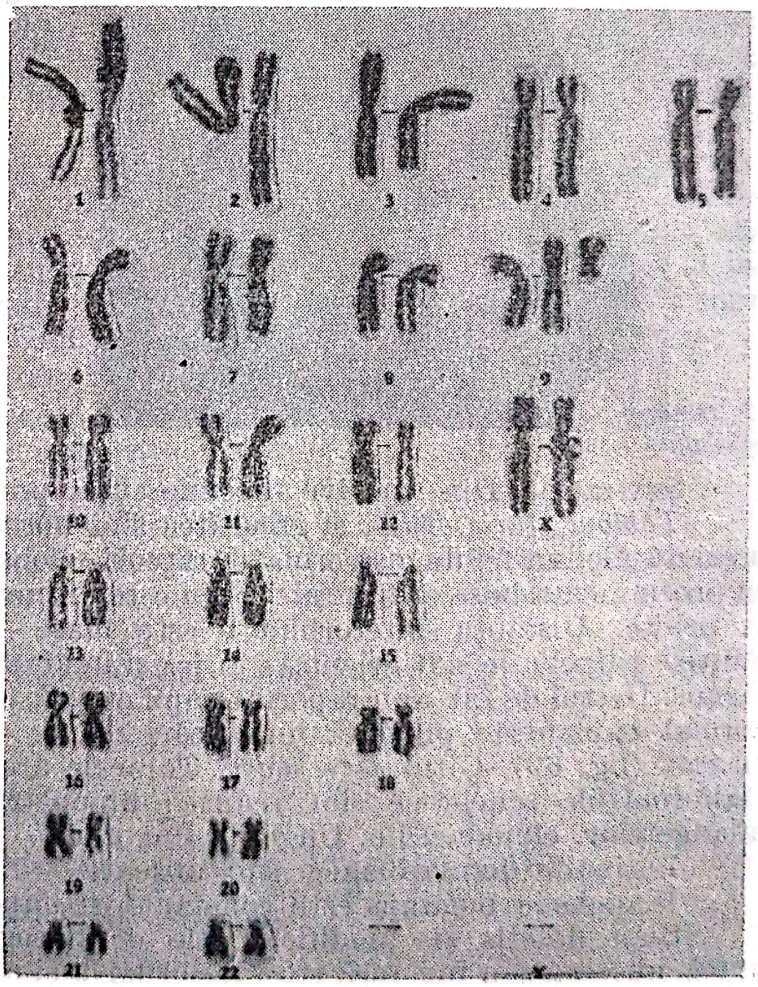


Fig. 61. — Trizomie parţială pentru braţele scurte ale cromozomului 9 (după Rethoré şi colab., 1970).

unor metode certe de identificare a cromozomului implicat era imposibil să se definească noua entitate citogenetică.

Frecvenţa este necunoscută. Pînă acum s-au descris peste 80 de cazuri (fig. 61).

Scanned with OKEN Scanner

În aproape toate cazurile, excesul de material este rezultatul unei remanieri parentale — unul dintre părinți este purtătorul unei translocații echilibrate. Trizomia poate fi pură sau asociată. În prima ipoteză, materialul este constituit numai din brațele scurte ale cromozomului 9, iar în a doua se asociază o trizomie sau o monozomie parțială a altui cromozom. Se pare că frecvența celor două forme este la fel de mare.

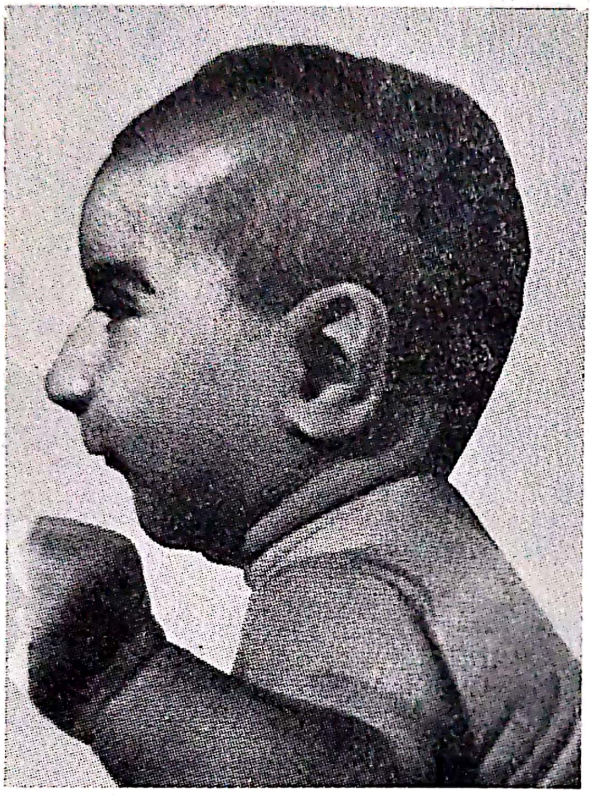


Fig. 62. — Copil cu trizomie pentru brațele scurte ale cromozomului 9 (după Rethoré și colab., 1970).

Sex-ratio. Din motive necunoscute predomină fetele — 1,4 : 1.

Tabloul clinic. Talia și greutatea sînt normale la naștere. Capul nu prezintă nici un fel de malformații, rareori se observă microcefalie ușoară, cu proeminența boselor frontale. Fața este dismorfică. Ochii sînt înfundați în orbite. Distanța interorbitară este mare — hipertelorism moderat. Fantele palpebrale sînt orientate în jos și în afară. Nasul este proeminent, cărnos. Destul de rar s-au raportat copii cu palatoschizis. Urechile, jos sau normal implantate prezintă modificări reduse — antehelixul este foarte marcat (fig. 62). Gîtul este scurt. Toracele are uneori formă de butoi. Malformațiile scheletice sînt reduse: hipoplazie a falangelor și/sau a falangetelor, clinodactilie. Unghiile sînt mici.

Leziunile dermatologice sînt absente.

Înapoierea mentală este constantă și importantă.

S-au descris și modificări ale dermatoglifelor: linie transversă unică, absența sau fuziunea triradiusurilor b și c; desenele tenare și hipotenare absente; exces de arcuri și bucle; număr scăzut de vîrtejuri.

Lewandowsky și colab. (1976) au descris o variantă a acestui sindrom — o trizomie pentru jumătatea distală a brațelor scurte ale aceluiași cromozom 9 (p21 → pter)+. Evident, excesul de material genetic este

mai puţin important decît în forma precedentă, copiii prezintă malformaţii mai puţine şi mai puţin grave.

În sindromul 9 (p 21 → pter)+ se observă cea mai mare parte a simptomelor prezente şi în trizomia totală a braţelor scurte : înapoiere mentală, fisuri palpebrale orizontale, nas cărnos, urechi jos inserate, falange hipoplazice, creastă simiană, clinodactilie, unghii displazice şi modificări ale desenelor palmare. Lipsesc hipertelorismul, enoftalmia şi anomaliile urechilor.

Sindromul de trizomie parţială a braţelor lungi ale cromozomului 9 (9q+)

Sindromul a fost descoperit de către Turleau şi colab. (1975). Deşi numărul observaţiilor este extrem de mic, similitudinile clinice sînt atît de marcante încît permit conturarea tabloului clinic. Cei 2 copii raportaţi de Turleau aveau în triplicat doar un foarte scurt fragment din braţele lungi şi anume regiunea q31, q32. Părinţii unuia dintre copii erau citogenetic normali. Mama şi bunica maternă a celuilalt copil aveau o translocaţie echilibrată.

Tabloul clinic. Copiii cu această aberaţie se nasc cu un important deficit ponderal şi prezintă multiple dismorfii craniofaciale : micro- dolicocefalie, fante palpebrale înguste şi orizontale, epicantus şi strabism, nas cărnos, menton mic şi rotund. Urechile sînt fie normale, fie mari şi jos inserate. Înapoierea mentală este greu de apreciat ; la unul dintre copii părea relativ importantă. Unul dintre cei 2 copii avea şi anomalii osoase — 13 vertebre dorsale şi 13 coaste.

Un element important de diagnostic îl constituie poziţia degetelor, lungi şi flectate peste degetul mare, cu indexul suprapus peste celelalte degete şi unghii triunghiulare, cu baza îngustă.

Unul dintre cazuri avea şi malformaţii cardiace.

Deşi la unul dintre copii s-a consemnat prezenţa stenozei pilorice ar fi prematur să se afirme că ar exista o legătură între malformaţie şi aberaţia cromozomială.

Longevitatea este necunoscută. Unul dintre copii avea 5 ani în momentul descoperirii.

Sindromul de deleţiune a braţelor scurte ale cromozomului 10 (10p−)

După datele lui Shokeir şi colab. (1975), sindromul se distinge prin următoarele malformaţii : greutate mică la naştere ; dismorfii craniofaciale (microcefalie, fantă antimongoloidă, buză de iepure şi fantă palatină, sinus preauricular bilateral, micrognaţie) ; malformaţii scheletice

Scanned with OKEN Scanner

reduse (piept excavat); anomalii cardiace (valvă aortică bicuspidă, stenoză pulmonară); anomalii renale (hipoplazie); hernii, criptorhidie.

La necropsie s-au găsit alterări importante ale creierului: aplazia bulbilor olfactivi şi a tractului oftalmic.

Sindromul de trizomie parţială a braţelor scurte ale cromozomului 10 (10p+)

După primele observaţii publicate în 1974 de Schleiermacher şi colaboratori şi de Cantu şi colaboratori, alte cîteva observaţii raportate în 1976 ne permit să conturăm particularităţile clinice induse de prezenţa în triplicat a braţelor scurte ale cromozomului.

Purtătorii au craniul mic, dar alungit, micro-dolicocefal, cu bose frontale proeminente. Faţa este mică în raport cu craniul. Rădăcina nasului este largă şi adîncă. Hipertelorismul şi epicantusul, atît de obişnuite în sindroamele cromozomiale, lipsesc. Urechile sînt normale în unele cazuri, mari şi jos inserate în altele. Buzele sînt subţiri. Aproximativ 25% dintre aceşti copii au buză de iepure şi/sau fantă palatină.

Înapoierea mentală pare importantă.

Malformaţiile osoase sînt frecvente, dar necaracteristice. Yunis şi colab. (1975) au menţionat faptul că oasele lungi sînt subţiri şi că vîrsta osoasă este întîrziată. Membrele superioare sînt permanent în hiperflexiune, iar cele inferioare în abducţie — flexiune; piciorul strîmb congenital este obişnuit. Cazul studiat de Turleau şi colab. (1976) prezenta o hiperlaxitate ligamentară generalizată importantă.

Malformaţiile cardiace, îndeosebi dextrocardia şi stenoza pulmonară şi cele renale sînt întîlnite în marea majoritate a cazurilor. Nagakome şi colab. (1975) au descris un copil cu atrezie anală şi fistulă retrovaginală.

Dermatoglifele palmare şi digitale nu prezintă nici o particularitate. S-au menţionat sporadic prezenţa liniei simiene bilaterale şi hipoplazia crestelor dermice.

Evoluţia este gravă. Cei mai mulţi copii mor înainte de a împlini vîrsta de 1 an. S-a raportat şi un copil de 10 ani.

Sindromul de trizomie parţială a braţelor lungi ale cromozomului 10 (10q+)

Este un sindrom bine definit clinic, care poate fi identificat cu suficient de multă siguranţă chiar şi fără investigaţii citogenetice, deoarece asociază o serie de malformaţii caracteristice (Prieur, 1975).

În toate cazurile publicate pînă acum unul dintre părinţi era purtătorul unei translocaţii echilibrate (fig. 63).

Sindromul se distinge prin (fig. 64): microcefalie cu frunte largă, înapoiere mentală severă; faţa aplatizată şi rotundă, sprîncene fine şi arcuite, fante palpebrale oblice în jos şi în afară, microftalmie frecventă, urechi jos inserate şi anormal conformate, buza superioară lungă, palato-

Scanned with OKEN Scanner

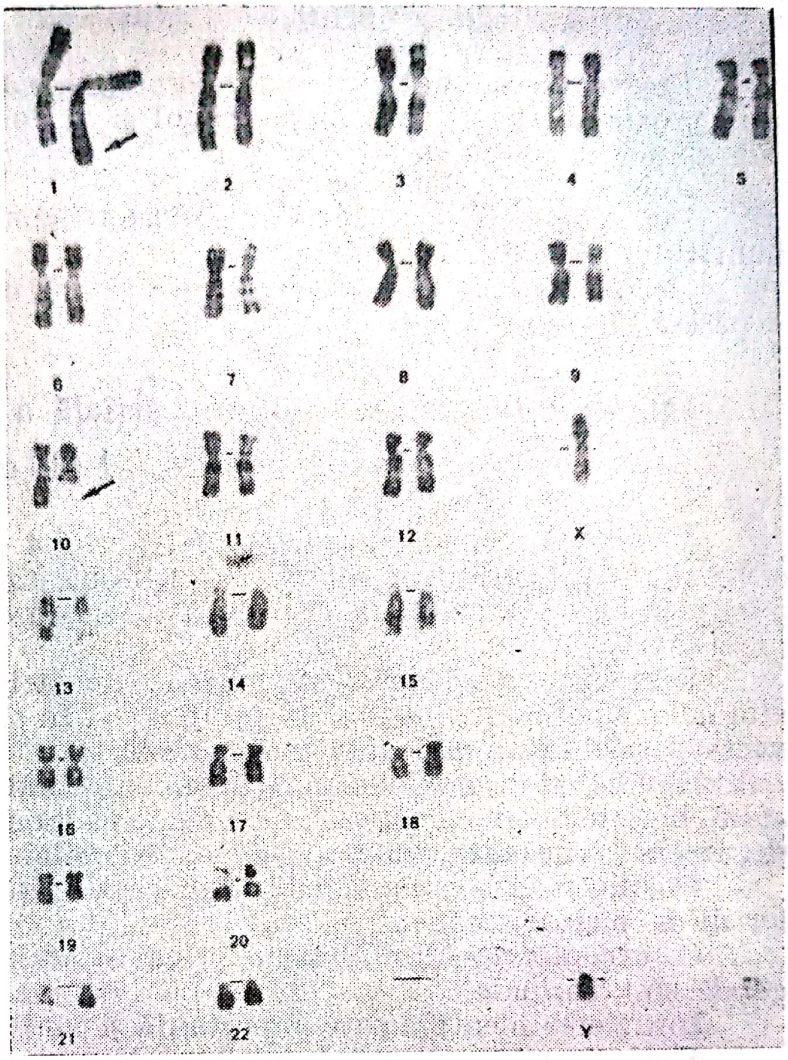


Fig. 63. — Cariotipul, după denaturarea termică, a mamei purtătoare a unei translocații 1/10 (1q+; 10q⁻) (prin amabilitatea lui Colette Laurent).

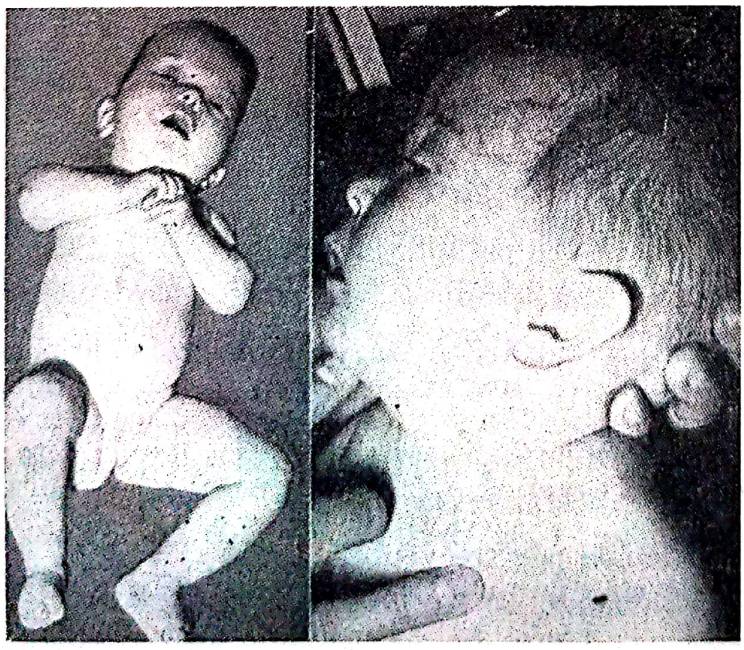


Fig. 64. — Copil cu trizomie 10 parțială (prin amabilitatea lui Colette Laurent).

Scanned with OKEN Scanner

schizis, retrognatism, gît scurt, sindactilia celui de-al doilea şi al treilea deget.

Frecvent se adaugă variate malformaţii ale degetelor : degete implantate proximal, spaţiu larg între primul şi al doilea deget, clinodactilie, suprapunerea degetelor.

Anomaliile cardiace par frecvente.

Dermatoglifele sînt sugestive : creastă simiană asociată cu creşterea numărului de laţuri.

Media de viaţă este mică. Se pare că rareori copiii cu această trizomie depăşesc vîrsta de 6 ani.

Sindromul de monozomie parţială a braţelor lungi ale cromozomului 11 (11q−)

Pînă acum au fost raportate cel puţin 4 observaţii referitoare la acest sindrom (Turleau şi colab., 1975). Două dintre ele sînt consecutive unei translocaţii familiale şi două sînt deleţiuni *de novo*. Sindromul pare excepţional de rar.

Ceea ce este neobişnuit este prezenţa unei trigonocefalii, descrisă şi în alte două sindroame, 9 p— şi 13 (q31q32)—. În sindromul 11q — proeminenţa frontală este însă mult mai dezvoltată.

Se adaugă dismorfii faciale : fante palpebrale uşor oblice în sus şi în afară, hipertelorism, nas grosolan cu rădăcina largă, buze subţiri, retrognaţie, urechi jos inserate, anormale, anomalii genitale la băieţi — criptorhidie.

Doi dintre ei aveau anomalii cardiace, iar alţi doi, anomalii ale degetelor de la picioare.

Cu excepţia unei linii simiene, prezente la unul dintre copii, dermatoglifele sînt normale.

Întîrzierea mentală pare importantă şi constantă.

Media de viaţă pare mică, sub 2 ani. Numai copilul studiat de Turleau avea 9 ani.

Sindromul de trizomie parţială a braţelor lungi ale cromozomului 11 (11q+)

Un număr foarte mic de observaţii permit conturarea manifestărilor clinice ale acestei anomalii cromozomiale (Aurias şi Laurent, 1975 ; Noël şi colab., 1976).

Purtătorii se nasc cu un important deficit staturo-ponderal şi importante dismorfii cefalice care ar putea sugera diagnosticul : enoftalmie, nistagmus, fante palpebrale antimongoloide, palat înalt şi asimetric, microretrognatism, glosoptoză. Urechile sînt asimetrice şi jos implantate ; helixul este replicat în porţiunea superioară (fig. 65). Gîtul este scurt, iar toracele strîmt.

Malformaţiile cardiace şi renale par frecvente.

Organele genitale externe sînt normale la fete ; băieţii au deseori hipoplazie peniană.

Scanned with OKEN Scanner

Şi mai importantă este poziţia membrelor superioare. Avanbraţele sînt flectate pe braţe şi rotate extern, reamintind de „aripile de pasăre". Degetele sînt flectate în palmă.

Fig. 65. — Copil cu trizomie parţială 11q (după Tusques şi colab., 1972).

În aproape toate cazurile s-au descris malformaţii ale sistemului osteoarticular : picior strîmb congenital, anomalii ale centurii scapulare, sinostoză radiocubitală.

S-au menţionat malformaţii cardiace, renale şi anomalii ale organelor genitale externe — agenezia corpilor cavernoşi.

Înapoierea mentală este deosebit de accentuată.

Dermatoglifele, studiate sporadic, nu sînt sugestive.

Media de viaţă este doar de 9 luni.

Sindromul de deleţiune parţială a braţelor scurte ale cromozomului 12 (12p−)

Bolnavii cu această anomalie (fig. 66) prezintă un tablou clinic caracteristic (fig. 67) : microcefalie, înapoiere mentală, fante palpebrale antimongoloide, gură mică, hipoplazie mandibulară, palat înalt, agenezia unor dinţi, urechi mari cu hiperplazia helixului, cu tuberculi preauriculari, şi jos inserate. Gîtul este scurt şi asimetric.

Membrele superioare sînt scurte, la fel şi mîinile (brahimetafalangie) iar degetul mare este gros ; s-au mai descris : clinodactilie şi cubitus valgus.

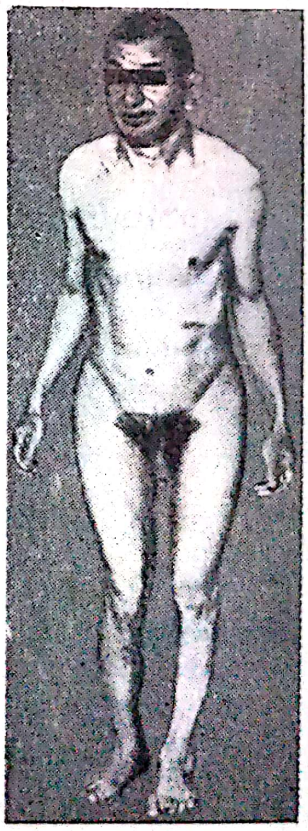
Membrele inferioare sînt şi ele scurte, cu degetul mare gros şi suprapunerea degetelor. Există şi o uşoară hipertrofie musculară.

Organele genitale externe sînt normal dezvoltate. Caracterele sexuale secundare sînt deficitare-inserţie pubiană de tip feminin ; pilozitate facială rară.

Dermatoglifele prezintă particularităţi, dar lipsesc detaliile (Magnelli şi Therman, 1975).

Fig. 66. — Cariotip 12p— (după Magnelli şi Therman, 1975).

Fig. 67. — Bolnav cu sindromul 12p — (după Magnelli şi Therman, 1975).



Sindromul de trizomie parţială a braţelor scurte ale cromozomului 12 (12p+)

Din 1973, de cînd Uchida şi Lin au descris primul caz, pînă la sfîrşitul anului 1977 s-au publicat cel puţin 8 observaţii similare (Savary şi colab., 1977).

Toate cele 8 cazuri prezintă o serie de caracteristici comune : înapoiere mentală ; hipotonie ; facies rotund cu maxilar proeminent, hipertelorism, sprîncene largi ; rădăcina nasului largă ; buza inferioară proeminentă şi largă ; urechi jos inserate cu helix larg şi antehelix proeminent ; gît scurt ; sporadic anomalii cardiace ; malformaţii osoase minore (genu valgum, distanţă mare între primul şi al doilea deget de la picioare, hexadactilie).

Leziunile dermatologice sînt rare — hiperkeratoză, într-o singură observaţie.

Aşa cum remarca Hoo, fiecare bolnav îşi are totuşi propria lui particularitate.

Sindroamele D

Sindromul de trizomie 13

Descris în 1960 de Patau şi colab., este unul dintre cele mai bine-cunoscute sindroame citogenetice. Extracromozomul din grupa D a fost numit iniţial D_1. Ulterior s-a demonstrat că este vorba despre cromozomul 13.

Frecvenţa sindromului este destul de mică. După date ceva mai vechi, ea ar oscila între 0,068 şi 0,46‰ (Conen şi Erkman, 1966; Marden, 1964). După aproape 20 de ani de cercetări s-a conchis că incidenţa reală ar fi de 0,1‰ (Ratcliffe, 1975). Frecvenţa este mică deoarece marea majoritate a produşilor de concepţie trizomici sînt eliminaţi în primul trimestru de viaţă intrauterină. Cele două sexe sînt aproape la fel de des afectate. Raportul B/F este 0,92.

Această valoare este întîlnită numai printre purtătorii unei trizomii libere; printre copiii cu translocaţie predomină băieţii.

Citogenetică. Marea majoritate a cazurilor au o trizomie liberă (fig. 68). În 20% dintre observaţii cromozomul suplimentar este translocat pe un

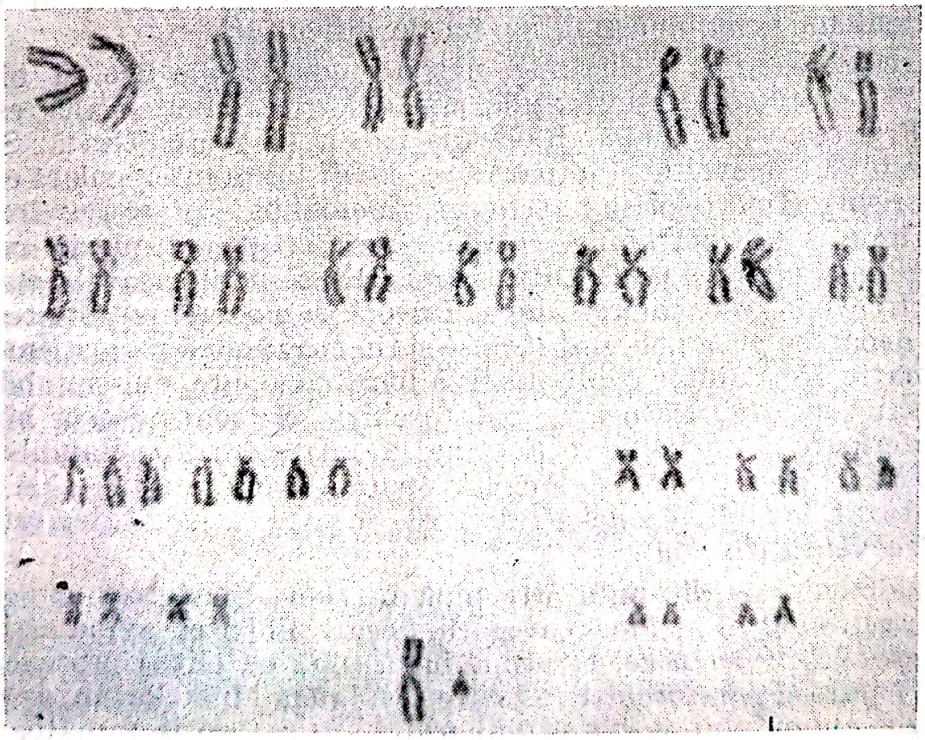


Fig. 68. — Trizomie 13.

alt D sau pe un autozom. De cele mai multe ori există o translocaţie D/D, fapt care nu este surprinzător deoarece această translocaţie este relativ frecventă şi în populaţia generală (1‰ după Hamerton, 1970). Cu meto-

dele clasice nu se poate stabili cert care cromozomi din grupa D sînt implicaţi. Se pare că de cele mai multe ori fuzionează un cromozom 13 şi unul 14. Aproape întotdeauna este o translocaţie Dq—Dq cu pierderea braţelor mici şi excepţional de rar se găseşte şi un mic metacentric.

Ca atare, bolnavii cu trizomie D prin translocaţie D/D au aparent 46 de cromozomi. Un cromozom din grupa D lipseşte şi apare în plus un metacentric similar cromozomului 3. Excepţional de rar s-au descris copii cu translocaţii între un cromozom 13 şi un cromozom 2, 3, 16, 17, 18, G.

Alături de tipurile menţionate s-au raportat copii cu mozaicuri normal/trizomie.

Extrem de rar, trizomia D poate fi asociată cu alte anomalii cromozomiale: trizomie 13 + trizomie 18, trizomie 13 + trizomie 21, trizomie 13 + XXY.

Factorii care influenţează non-disjuncţia. Apariţia trizomiei 13, ca şi a altor aberaţii numerice, este influenţată de vîrsta mamei. Lenz şi colab. (1970) au observat că mulţi copii trizomici provin din mame mai în vîrstă. După Taylor şi colab. (1970), vîrsta medie a mamelor cu copii cu această trizomie este semnificativ mai mare decît a seriei de control. Relaţia este variabilă doar pentru mamele care nasc copii cu trizomie 13 pură. Mamele care au copii cu translocaţii sau cu mozaicuri au o vîrstă medie mai mică — 26,08 (Magenis şi colab., 1968).

Tabloul clinic este atît de caracteristic încît în mod obişnuit diagnosticul nu întîmpină nici un fel de dificultăţi.

Sarcina decurge normal. La naştere, copiii au o uşoară hipotrofie ponderală — 2 400 g. Malformaţiile sînt evidente. Microcefalia este constantă. Fruntea este fugindă. Rădăcina nasului este aplatizată. Scheletul nasului este slab dezvoltat. Cu toate acestea, distanţa interoculară este mică (hipotelorism). Hipertelorismul este rar. Anomaliile oculare sînt frecvente: microftalmie sau anoftalmie, coloboma, cataractă, displazie retiniană. S-au descris şi cîţiva nou-născuţi ciclopi. Dintre malformaţiile enumerate cea mai frecventă este microftalmia. Uneori, la naştere, nu este remarcată imediat deoarece pleoapele sînt închise şi tind să rămînă permanent închise. Aproximativ 75% dintre copii prezintă buză de iepure, uni- sau bilaterală, simplă, sau asociată, deseori, cu palatoschizis. Se mai adaugă hipoplazia buzei inferioare şi dezvoltarea anormal de mare a gurii. Mandibula este hipoplazică. Urechile sînt de regulă anormal conformate — helixul este slab conturat, iar lobulii mici şi aderenţi. Se pare că surditatea este deosebit de frecventă (fig. 69).

Analizînd cazurile publicate pînă în 1966, Snodgross şi colab., au separat sindromul 13 în două categorii, fiecare dintre ele avînd malformaţii craniofaciale caracteristice. În prima intră copii cu clivaj prozencefalic — buză de iepure şi palatoschizis, la care se adaugă hipotelorism, aplazia sau hipoplazia etmoidului şi a septului nazal. În categoria următoare copiii care au doar microcefalie, micrognatie, nas larg, gură mare cu colţurile în jos.

Malformaţiile sistemului nervos central. Pe primul plan stă arhinencefalia, care constă în absenţa mai mult sau mai puţin importantă a bulbilor şi a tractului olfactiv. Deseori se adaugă absenţa scizurii interemisferice,

Scanned with OKEN Scanner

agenezia corpilor caloşi şi hipoplazia lobilor frontali. S-au mai citat hidrocefalia internă şi malformaţiile cerebelului. Nu rareori creierul a fost transformat într-o masă sferică cu un singur ventricul de dimensiuni mari (holoprozencefalie). În aceste condiţii, purtătorii sînt apatici şi cu hipotonie musculară. Uneori, tot ca o consecinţă a leziunilor cerebrale, apar contracturi mioclonice.

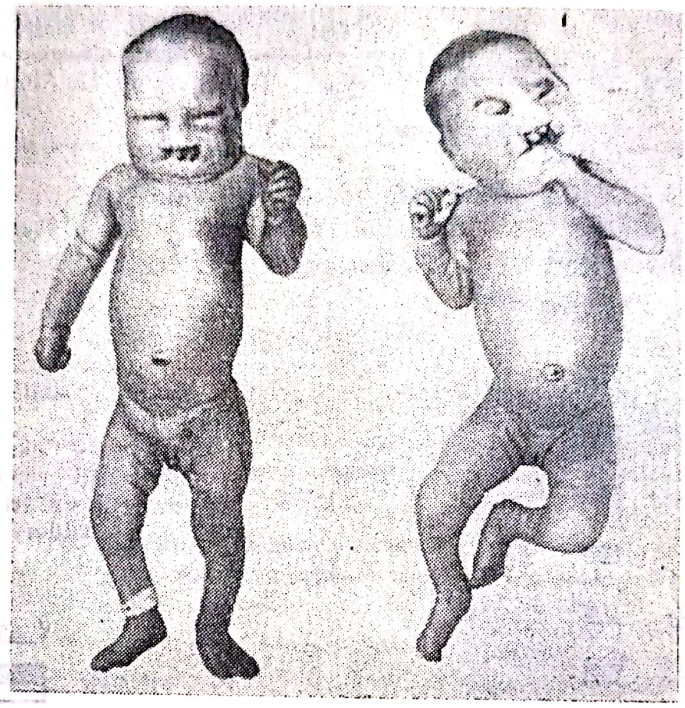


Fig. 69. — Copil cu trizomie 13 (după Smith, 1964).

Malformaţiile scheletice. Polidactilia este frecventă. Uneori se observă un deget suplimentar, mai mult sau mai puţin bine dezvoltat, alteori în locul lui apare doar un rudiment situat pe marginea cubitală a mîinii sau pe marginea externă a piciorului

Cu totul caracteristică este poziţia mîinilor şi a degetelor. Degetele sînt în flexiune constantă. Degetul mare este hiperextensibil şi în momentul revenirii la poziţia normală mişcarea seamănă cu aceea a unui arc (de aici numele, foarte sugestiv, dat de Lejeune şi colab. (1965), ,,deget cu resort''). Destul de rar, degetul mare şi arătătorul se suprapun peste degetul mijlociu. În cîteva cazuri, polidactilia a fost asociată cu clinodactilie şi sindactilie.

Unghiile sînt evident hipoplazice.

Membrele inferioare sînt, de asemenea, anormale. ,,Piciorul în piolet'' rezultat din proeminarea călciiului şi curbarea exagerată a plantei constituie un element de diagnostic deosebit de preţios.

Malformaţiile coloanei vertebrale apar sporadic şi nu sînt importante.

Malformaţiile viscerale sînt constante. În ordinea frecvenţei, predomină anomaliile cardiace — defecte septale ventriculare şi atriale, persistenţa ductului arterial. Mult mai rar a fost descrisă hipoplazia pulmonarei şi a ventriculului stîng, de obicei asociată cu malformaţiile citate anterior. Nu

foarte rare sînt anomaliile de poziţie : dextrocardia, dextroversiunea (fig. 70).

Anomaliile sistemului urogenital sînt ceva mai rare decît cele cardiace. Şi varietatea lor este mai mică : rinichi chistic, duplicaţia rinichilor şi a ureterelor, agenezie renală (excepţional de rar), stenoza uretrei (fig. 71).

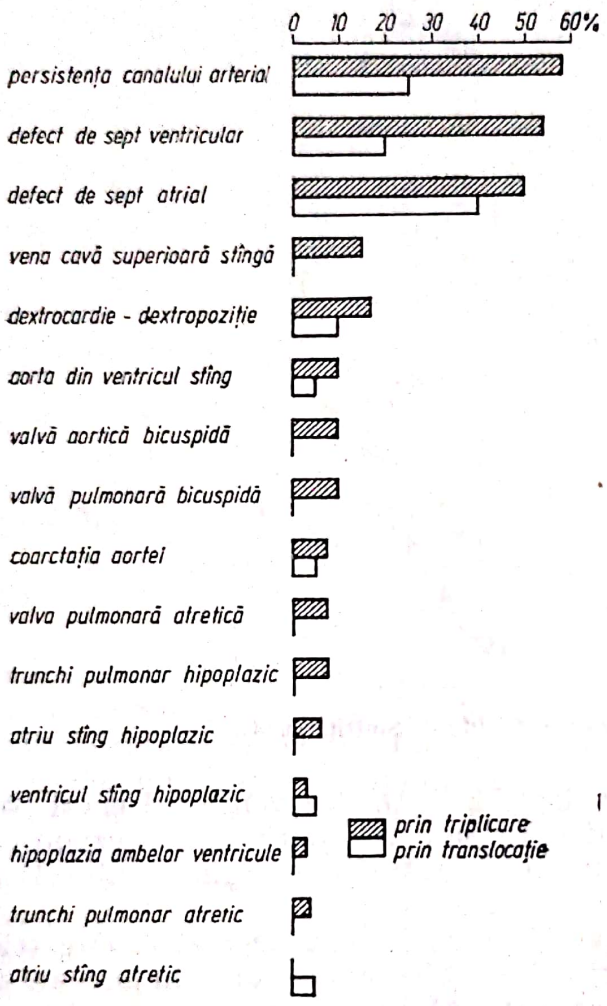


Fig. 70. — Malformaţiile cardiace comune observate în sindromul de trizomie 13 (după Addor, 1975).

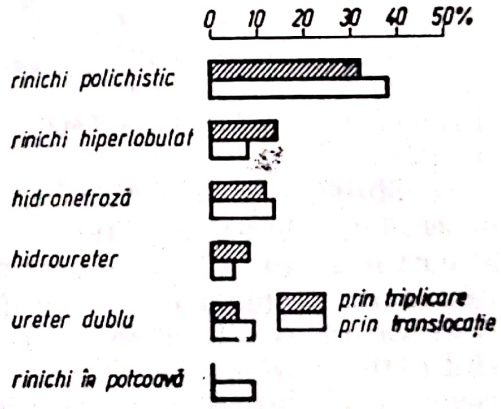


Fig. 71. — Cele mai frecvente malformaţii renale prezente în sindromul de trizomie 13 (după Addor, 1975).

S-au descris şi anomalii ale organelor genitale interne : uter bicorn (întîlnit la aproape jumătate dintre fetele cu trizomie 13) şi malformaţii ale trompelor ; la băieţi predomină criptorhidia. Foarte rar au fost semnalate anomalii ale organelor genitale externe.

Frecvente sînt şi malformaţiile tractului digestiv : malrotaţia colonului, chisturile mezenterice şi mai ales anomaliile splenice : splină accesorie şi prezenţa ţesutului splenic în pancreas. Într-o treime din cazuri s-au observat hernii ombilicale şi omfalocel (tabelul nr. 11).

Malformaţiile sistemului respirator sînt rare. S-au citat anomalii de lobaţie şi *situs inversus* al plămînilor.

Anomaliile cutanate au fost menţionate destul de des : hemangioame şi unghii hipoplazice, menţionate deja, prezente la aproximativ 25% dintre copii.

Tulburări hematologice. Dintre acestea, valoare diagnostică deosebită au : creşterea numărului de drumstick-uri şi de apendici leucocitari C, precum şi accentuarea segmentaţiei. În unele observaţii, peste 60% din-

Tabelul nr. 11

Frecvenţa celor mai importante malformaţii prezente în trizomia 13 (după Smith, 1975)

Regiunea	Obişnuite — mai mult de 50%	Mai rare
Craniu	frunte fugindă	microcefalie cu sutură sagitală largă
Ochi	microftalmie sau coloboma	fisuri palpebrale oblice, hipertelorism
Urechi	jos inserate	—
Gura şi mandibula	fisură labială sau palatină	micrognaţie, palat îngust, despicătura limbii
Piele	hemangioame capilare	defecte localizate ale scalpului
Sistem nervos	surditate aparentă, convulsii, agenezia lobilor olfactivi externi	hiper- sau hipotonie, fuziunea lobilor frontali şi a ganglionilor bazali, hipoplazie cerebrală, ciclancefalie, cebocefalie, meningomielocel
Extremităţi	flexiunea degetelor, polidactilie, proeminenţa posterioară a călciiului, unghii înguste, hiperconvexe	degetul mare retroflexibil, deviaţie ulnară a mîinii, sindactilie, picior strîmb congenital
Cord	defect de sept ventricular	defect de sept atrial, valvă aortică bicuspidă, stenoză pulmonară, aortă hipoplazică, atrezia valvelor aortică şi mitrală
Abdomen	rotaţia incompletă a colonului, ţesut splenic accesoriu	hernie ombilicală, hernie inghinală, omfalocel
Rinichi	anomalii variate	rinichi în potcoavă, hidronefroză
Organe genitale	criptorhidie, scrot anormal, uter bicorn	hipospadias, duplicaţia vaginului superior şi a trompelor

tre neutrofile aveau apendici caracteristici. S-au mai semnalat modificări ale raportului dintre hemoglobina fetală şi cea de tip adult. La copiii cu trizomie 13 persistă în cantităţi foarte mici hemoglobina Gower, întîlnită numai la embrionii mici, iar cantitatea de hemoglobină A este mai mică decît cea observată în seriile de control.

Scanned with OKEN Scanner

Dermatoglifele prezintă cîteva particularităţi. Majoritatea bolnavilor au o linie simiană şi triradiusul axial în poziţie distală. Această asociere nu este însă caracteristică. S-a considerat drept patognomonică o configuraţie halucală, denumită arcul fibular S, deoarece formaţiunea seamănă cu litera S (fig. 72).

Copiii cu acest sindrom trăiesc puţin. Aproape 75% mor pînă la sfîrşitul celei de-a patra lună de viaţă. Foarte puţini ajung la 1 an. Dincolo de această limită trec doar copiii care au translocaţii sau mozaicuri. Media de viaţă, indiferent de cariotip, este de 131,7 zile (Berger, 1976). După datele lui Addor şi colab. (1975) ea este de numai 51 de zile.

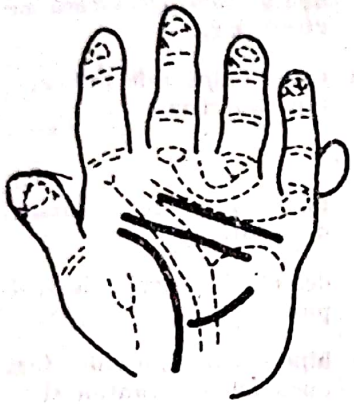


Fig. 72. — Pliurile palmare şi dermatoglifele în trizomia 13: pliu palmar transvers, uneori dublu, triradius mediopalmar (t‴), deget supranumerar, figură tenariană (după Dutrillaux şi Lejeune, 1972).

Diagnostic diferenţial. În mod obişnuit, diagnosticul clinic nu întîmpină dificultăţi. Sindromul poate fi confundat uneori cu sindromul Rubinstein-Taybi. Diagnosticul de certitudine îl aduce cariotipul.

Aspecte familiale. Aşa cum remarcam 20% dintre copiii cu trizomie 13 au o translocaţie. În 50% dintre cazurile cu translocaţie D/D, anomalia cromozomială a fost transmisă de unul dintre părinţi, ceva mai frecvent de mamă decît de tată. Dacă se iau în consideraţie toate tipurile de translocaţie atunci numai 10% sînt moştenite (Taylor, 1968). După naşterea unui copil cu trizomie 13, riscul recurenţei depinde de cariotipul părinţilor.

Addor şi colab. (1975) au arătat că există 7 categorii de risc:

1) Copilul are o trizomie liberă şi părinţii au cariotip normal: riscul este de 1/8 000, cu totul neglijabil.

2) Copilul are o translocaţie 13q14q sau 13q15q şi părinţii sînt citogenetic normali: riscul este la fel de mare ca în cazul precedent.

3) Copilul are o translocaţie 13q14q sau 13q15q şi mama are aceeaşi anomalie cromozomială: riscul teoretic este de 33%; riscul real numai de 2%. După părerea lui Hamerton (1970), riscul este similar ipotezelor 1 şi 2 şi orice mamă care a născut un copil cu una dintre cele două tipuri de translocaţie menţionate va putea avea un nou descendent numai după ce s-a stabilit structura cromozomială a produsului de concepţie.

4) Copilul are aceeaşi translocaţie ca în ipoteza precedentă, dar tatăl este purtător: riscul teoretic este de 33%.

5) Copilul are o translocaţie 13q13q şi părinţii au cariotip normal: riscul recurenţei este neglijabil — 1/8 000.

6) Copilul are o translocaţie 13q13q şi mama este purtătoare: riscul este de 100%.

Scanned with OKEN Scanner

7) Copilul are o translocaţie 13q13q şi tatăl este purtător : riscul este de 100%.

În afară de structura cromozomială a copilului şi a părinţilor mai trebuie ţinut seama de vîrsta mamei. Dacă mama este în vîrstă se adaugă nu numai riscul de a avea un nou descendent cu sindrom Patau, dar şi pe acela de a avea un copil cu sindrom Down.

Sindromul de trizomie parţială 13 (13q+)

Sub raport citogenetic se deosebesc două variante : prima se caracterizează printr-o duplicare a porţiunii distale a braţelor lungi şi a doua printr-o trizomie a porţiunii proximale a braţelor lungi.

Sub raport clinic, prima variantă se distinge prin : microcefalie cu înapoiere mentală, frunte proeminentă, sprîncene lungi şi curbate,strabism, palat înalt şi arcuit, urechi jos inserate şi anormale, hernii,hemangioame capilare, malformaţii ale extremităţilor, îndeosebi polidactilie.

Lewandowski şi Yunis (1975) subliniau că acest sindrom se deosebeşte de sindromul de trizomie clasic prin absenţa fantei palatine, a buzei de iepure şi a microftalmiei.

Media de viaţă este foarte mică.

În cea de-a doua variantă, tabloul clinic este ceva mai polimorf. Constant se remarcă prezenţa înapoierii mentale, a urechilor jos inserate şi a încurbării degetului 5. Sporadic, copiii cu această variantă au palatoschizis şi coloboma.

Sindromul 13q— şi r (13)

Deoarece sub raport clinic cele două sindroame prezintă multe similitudini vor fi considerate o singură entitate.

Sindromul este excepţional de rar. După toate probabilităţile, anomalia cromozomială este întîlnită la fel de des printre băieţi şi printre fete (Giraud şi colab., 1975).

Citogenetică. Cea mai mare parte a cazurilor raportate au o singură linie anormală. Există însă şi observaţii în care, alături de celule cu un singur cromozom 13 în formă de inel, apar şi celule cu 2 cromozomi în formă de inel, precum şi mozaicuri sau remanieri complexe (fig. 73).

Factorii care favorizează non-disjuncţia sînt necunoscuţi. În cîteva cazuri, părinţii au fost iradiaţi înainte de concepţie. Vîrsta părinţilor este la fel de mare ca şi vîrsta părinţilor din seria de control.

Aspecte clinice. Sindromul 13q— constituie contratipul sindromului de trizomie 13. Se caracterizează printr-o dismorfie craniofacială relativ particulară : craniu mic, microcefalie însoţită uneori de trigoncefalie, frunte dreaptă cu o proeminenţă mediană puternică, faţă rotundă, în lună plină, rădăcina nasului superficială dă feţii un profil grec. Hipertelorismul este evident. Anomaliile oculare sînt constante : cataractă,

microftalmie, coloboma. Cea mai sugestivă malformaţie este cea a urechilor : şanţul helixului este profund, iar lobii cărnoşi. Bolta palatină este orizontală. Malformaţiile dentare sînt relativ numeroase, cea mai interesantă fiind implantarea oblică în jos şi înainte a incisivilor superiori „dinţi de iepure". Mandibula este hipoplazică (fig. 74). Uneori în regiunea occipitalului lipseşte pilozitatea.

Dezvoltarea psihosomatică este lentă. Înapoierea mentală este obişnuită şi deosebit de importantă ; coeficientul de inteligenţă coboară pînă la 50 sau chiar mai puţin. În cel puţin patru cazuri creierul era arhinencefalic, malformaţie observată în special în trizomia 13.

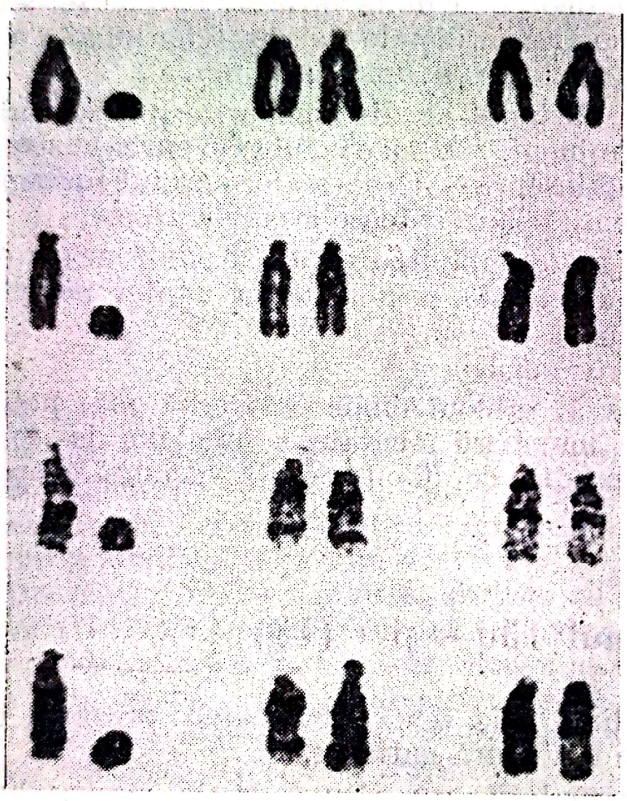


Fig. 73. — Cromozom 13 în formă de inel (după Schmid şi colab., 1974).

Malformaţiile scheletice sînt numeroase. Unii bolnavi au hipoplazia sau absenţa degetului mare, absenţa primului metacarpian şi o fuziune a metacarpienelor IV şi V. Aceste malformaţi sînt patognomonice. Membrele inferioare prezintă de asemenea malformaţii multiple : implantare anormală a degetelor, absenţa degetului V, sindactilii.

Anomaliile viscerale au fost observate frecvent. Cele mai importante sînt malformaţiile cardiace — defect interatrial. Un sfert dintre copii au imperforare anală.

Tractul urinar. Absenţa sau hipoplazia unuia dintre rinichi nu pare să fie un fapt rar (Biles şi colab., 1970).

Organele genitale. La băieţi s-au observat deseori anomalii genitale : ectopie testiculară, hipo- şi epispadias, hipoplazie peniană.

Dermatoglifele sînt necaracteristice. Uneori se observă o cută palmară unică.

Scanned with OKEN Scanner

La o parte din bolnavi se dezvoltă un retinoblastom, uni- sau bilateral. Tumora pare să fie prezentă exclusiv la bolnavii 13q—. Interpretarea acestei asociaţii este cu totul neclară. Retinoblastomul este, în cel puţin 50% dintre cazuri, condiţionat de o mutaţie dominantă autozomală, cu o penetranţă de 80% (Vogel, 1970). Taylor (1970) presupunea că apariţia tumorii ar fi condiţionată de o genă situată aproape de centromer, în segmentul 13q21, segment care lipseşte în sindromul 13q—, dar care nu se pierde în timpul formării unui cromozom 13 în formă de inel. Tot deleţiunea aceleiaşi gene, în cursul recombinării, ar putea constitui explicaţia formării tumorii la indivizi cu cariotip normal.

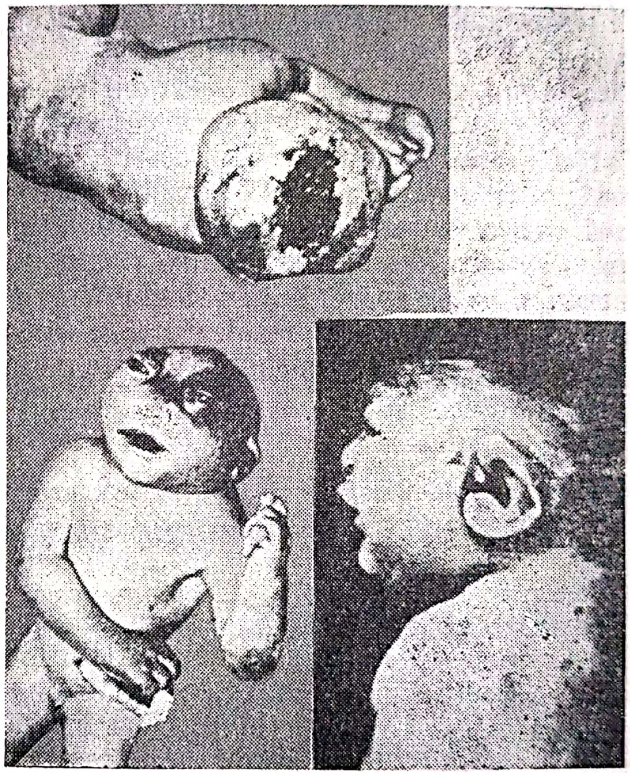


Fig. 74. — Anencefal cu cromozom 13 în formă de inel (după Schmid, 1974).

Se pare, deocamdată este o simplă ipoteză, că purtătorii acestei aberaţii cromozomiale ar face mai des şi alte tumori. Ayraud şi colab. (1970 *b*) au descris un bolnav cu sarcom embrionar.

Sindromul 13q— poate fi subdivizat, în funcţie de dimensiunile segmentului lipsă, în trei variante (Niebuhr şi Ottosen, 1973).

Prima variantă se distinge, citogenetic, prin deleţiunea benzilor q32 pînă la q34, a doua prin deleţiunea benzii q32 şi a unei părţi din banda q31, iar ultima prin absenţa benzii interstiţiale q21.

Prima variantă asociază următoarele malformaţii: microcefalie cu înapoiere mentală profundă, bose frontale proeminente, hipertelorism, urechi mari.

Varianta a doua se caracterizează prin: microcefalie sau trigoncefalie cu înapoiere mentală profundă, malformaţii genitale importante,

absenţa sau hipoplazia degetului mare, agenezia primului metacarpian şi fuziunea metacarpienelor IV şi V.

Ultima variantă se distinge prin retinoblastom asociat sau nu cu alte malformaţii.

Media de viaţă este mică. După datele lui Taylor (1970) este de 39 de luni.

Sindromul de trizomie 14

Sindromul este extrem de rar printre nou-născuţi. Anomalia cromozomială a fost însă relativ frecvent întîlnită printre embrionii avortaţi spontan.

Pînă acum s-au raportat doar cîţiva copii cu acest sindrom. Unul dintre ei avea un mozaic (Rethoré şi colab., 1975).

Tabloul clinic pare să fie relativ uniform : hipotrofie staturală şi ponderală, microcefalie, frunte înaltă, hipertelorism marcat, epicantus unilateral, buza superioară lungă, anomalii ale urechilor — implantare joasă, pavilioane mici — despicătură palatină, gît scurt, torace în carenă malformaţii ale extremităţilor — degete în flexiune permanentă (indicele acoperă degetul mare, iar auricularul şi mediusul acoperă inelarul), picior în piolet, distanţă mare între primele degete de la picioare. Dermatoglifele nu prezintă particularităţi.

Sindromul de trizomie parţială 14 (14q+)

Sindromul este cunoscut pe baza unui număr foarte mic de observaţii. El se distinge prin : hipotrofie staturo-ponderală, înapoiere mentală profundă, microcefalie, anomalii oculare (microftalmie, ptoză palpebrală), fantă palatină, palat ogival, urechi jos inserate. Forma gurii este caracteristică şi sugerează diagnosticul — seamănă cu un arc de cerc cu concavitatea situată inferior. Există şi malformaţii ale extremităţilor : poziţie anormală a degetelor, picior strîmb congenital. S-au descris şi malformaţii cardiace — comunicare interventriculară. Anomaliile viscerale par a fi rare (Rethoré şi colab., 1975).

Sindromul 14q− şi r (14)

Descrierea acestui sindrom se bazează doar pe cîteva cazuri. Firește,în asemenea circumstanţe, conturarea entităţii are un caracter provizoriu.

Se pare că dismorfia craniofacială este discretă, iar profilul grec din sindromul 13q− lipseşte. Faţa este largă, cu ochi îndepărtaţi, fante palpebrale mici, coloboma. Gura este largă, cu colţurile buzelor orientate în jos. Urechile sînt voluminoase, cu lobii cărnoşi. Gîtul este scurt şi larg.

Scanned with OKEN Scanner

Dezvoltarea psihomotorie este deficitară, iar înapoierea mentală pare să fie mai puţin severă decît în sindromul 13q—. Hipotonia musculară este obişnuită.

Malformaţiile scheletice par absente sau rare. Bolnavul studiat de Sparkes avea luxaţie congenitală de şold, tetralogia lui Fallot, imperforaţie anală şi la fel ca în sindromul r(13) absenţa bilaterală a degetelor mari.

Dermatoglifele se disting prin creşterea numărului de arcuri şi prin prezenţa unei creste simiene (Laurent şi colab., 1971).

Media de viaţă este mult mai mare decît în sindromul 13q—, ajungînd la 5 şi chiar la 7 ani (Taylor, 1970).

Sindromul de trizomie 15

Acest sindrom a fost întîlnit numai printre embrionii avortaţi spontan.

Sindromul de trizomie parţială 15

Pînă în 1976 se cunoaşte cel puţin 15 cazuri, dintre care o parte trizomici pentru braţele scurte şi o parte pentru partea superioară a braţelor lungi.

Tabloul clinic este variat, fiind condiţionat de dimensiunile segmentului implicat. Greutatea şi lungimea la naştere sînt normale. Dezvoltarea este lentă. Există numeroase dismorfii craniofaciale: microcefalie, faţă ogivală, microftalmie, strabism, palat ogival sau fantă palatină, urechi jos inserate. Toţi copiii au înapoiere mentală profundă — coeficientul de inteligenţă este 20.

Malformaţiile viscerale majore par să fie absente.

S-au descris puţine malformaţii ale extremităţilor — picior strîmb congenital.

În general, malformaţiile sînt similare cu cele din trizomia 13. În ciuda malformaţiilor, copiii trăiesc destul de mult — cel puţin 5 ani (Castel şi colab., 1976).

Sindromul 15q— şi r (15)

Sindromul se distinge printr-un polimorfism clinic remarcabil. Tabloul clinic este dominat de hipotrofie staturo-ponderală, microcefalie şi înapoiere mentală.

Malformaţiile somatice sînt rare şi discrete. De pildă, Forabosco şi colab. (1972) au studiat un copil care prezenta suplimentar doar o brahimezofalangie a degetelor de la mînă.

Scanned with OKEN Scanner

Sindroamele E

Sindromul de trizomie 18

După descrierea primelor cazuri de trizomie 18 (Edward, 1960) s-a remarcat că sindromul nu era necunoscut, ci, așa cum s-a întîmplat de multe ori în patologia umană, era considerat uneori drept sindrom Pierre-Robin, sindrom Potter sau artrogripoză congenitală.

Frecvență. Marea majoritate a produșilor de concepție cu trizomie 18 sînt eliminați la începutul vieții intrauterine. Ca atare, frecvența la naștere este mică. După Grouchy (1976), incidența este doar de 0,08%.

Sex-ratio. Spre deosebire de populația generală, unde la naștere există o preponderență de băieți, în trizomia 18 apare un exces important de fete. Raportul băieți/fete este de 1/4. Disproporția pare să aibă mai multe explicații : ar putea fi consecința unor factori genetici care operează preconcepțional sau a unor factori care intervin în cursul evoluției intrauterine sau imediat după aceea. S-ar putea ca raportul menționat să nu reprezinte sex-rație la naștere. După părerea lui Weber (1967), sex-ratio la naștere ar putea fi similar celui întîlnit în populația generală. După aceea mor îndeosebi băieții, așa încît după luna a doua, cînd au loc de obicei investigațiile citogenetice, supraviețuiesc preferențial fetele.

Citogenetică. După o scurtă perioadă în care nu se știa cert dacă cromozomul supranumerar aparține perechii 17 sau 18, s-a stabilit că este vorba de un cromozom 18.

Cei mai mulți dintre copiii afectați (80%) au o trizomie liberă. Un procent destul de mic au un mozaic normal/trizomie. Frecvența celor două linii variază de la un caz la altul. Mozaicurile formate din 3 linii, monozomie 18/normal/trizomie 18, sînt excepțional de rare. S-a descris un singur copil care avea o tetrazomie 18.

Translocațiile au fost găsite doar într-un număr restrîns de cazuri și înainte de bandare erau greu de diagnosticat, mai ales dacă nu aveau caracter familial. La fel de greu de diagnosticat sînt trizomiile parțiale. Diagnosticul devine cert doar în cazul în care unul dintre părinți este purtătorul unei translocații echilibrate între un cromozom 18 și oricare alt cromozom.

Asociații. Trizomia 18 poate fi asociată cu aberații numerice : cu trizomia D, trizomia 21, XXY, XXX și cu aberații structurale : delețiunea brațelor scurte ale unuia dintre cromozomii 5.

În asemenea cazuri, bolnavii prezintă tulburările ambelor sindroame. Dacă sînt asociate și trizomii gonozomiale, simptomele caracteristice sindromului Klinefelter sau triplo-X sînt estompate de tulburările mult mai grave ale trizomiei 18. De pildă, în asociațiile trizomie 18 — triplo-X ovarele sînt disgenetice, dar organele genitale sînt normale, iar în asociațiile trizomie 18 — trizomie 21, fenotipul este mai apropiat de cel al trizomiei 21.

Descoperirea asociației are un caracter fortuit. Cu toate acestea, asociațiile trebuie căutate deoarece nu sînt excepțional de rare. După

Scanned with OKEN Scanner

Taylor (1968), 3,5% dintre fetele cu trizomie 18 au şi o trizomie X, iar 10% dintre băieţi au şi un cromozom X suplimentar. După Polani (1969), 2—10% dintre copiii cu trizomie 18 mai au încă o trizomie.

Factorii care influenţează non-disjuncţia. Există o relaţie evidentă între vîrsta mamei şi frecvenţa copiilor cu trizomie 18. Vîrsta mamei are o distribuţie bimodală, primul vîrf incluzînd mame tinere, de 20—24 de ani, iar al doilea mame mai în vîrstă. Se pare că accidentul de diviziune are loc preferenţial în cursul gametogenezei materne.

Nu s-a constatat însă nici o legătură între ordinea naşterilor şi frecvenţa tulburării, deşi aceasta este corelată cu vîrsta mamei. S-a sugerat că incidenţa cazurilor ar varia de la un an la altul şi de la un sezon la altul. În seria lui Taylor (1968), 67% dintre cazuri s-au născut în perioada iunie — noiembrie. Deşi fenomenul a mai fost observat, realitatea lui este discutabilă. Rămîne neclar de asemenea rolul radiaţiilor ionizante, cu toate că, după datele lui Townes şi colab. (1964), într-o treime din cazuri, unul dintre părinţi fusese iradiat. Rămîn de discutat şi tulburările endocrine materne; într-un singur caz s-a menţionat că mama avea hipertiroidie (van Wijck şi colab., 1961).

Nu este bine stabilită nici importanţa unor „gene" care ar favoriza non-disjuncţia. S-au raportat cîteva familii în care unul dintre copii avea trizomie 18, iar altul, frate, văr, verişoară, mătuşă, fie o trizomie, fie o monozomie X; numărul lor este mult prea mic pentru a fi concludent.

Tabloul clinic. Sarcina evoluează de obicei normal. Durata gestaţiei este de 38—40 de săptămîni, uneori mai mult, rareori mai puţin. Indiferent de durata ei, copilul are la naştere sub 2 500 g şi o înălţime inferioară normalului. Complicaţiile sarcinei sînt rare. S-au semnalat anomalii ale arterei ombilicale — arteră unică — şi hidramnios. Placenta este deseori mică. Mamele relatează că mişcările fetale au fost slabe.

Copilul prezintă un complex de malformaţii caracteristic. Pe primul plan stau anomaliile capului, ale feţei, ale toracelui şi poziţia particulară a degetelor.

Craniul este lung şi îngust (dolicocran), aplatizat lateral, cu occipital proeminent. Mai rar se observă alte anomalii de formă —scafocefalie. La naştere, circumferinţa lui este normală dar, ulterior, în cadrul procesului general de dezvoltare lentă, rămîne mic. În timp, microcefalia devine evidentă. Suturile sînt larg deschise. Fruntea, spre deosebire de alte sindroame autozomale, este dreaptă sau, foarte rar, fugindă. Faţa are un aspect atît de caracteristic încît a fost numit uneori „cap de pasăre". Particularitatea este dată de hipoplazia importantă a mandibulei şi de hipoplazia ceva mai redusă a maxilarului. Retrogenia este constantă. Nasul este scurt cu rădăcina largă (fig. 75).

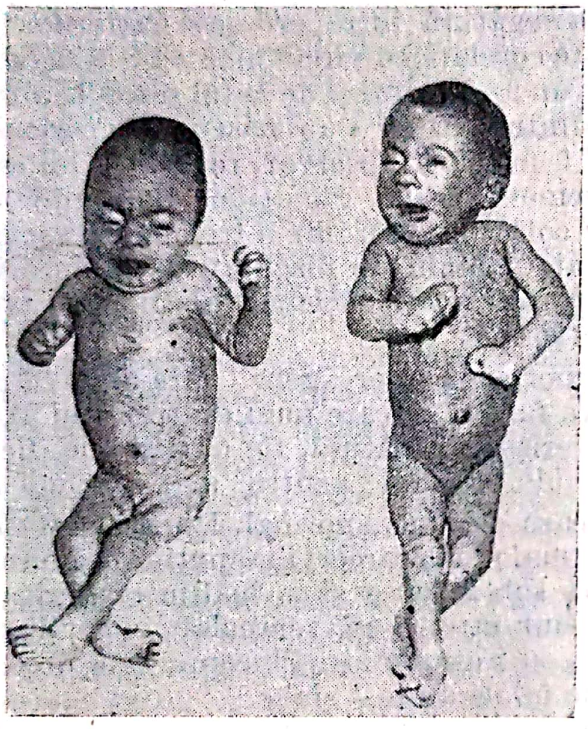
Ca şi în sindromul de trizomie 13, apar defecte ale palatului şi ale buzelor. Frecvenţa palatoschizisului asociat sau nu cu buza de iepure este însă destul de mică : 14% (Warkany şi colab., 1966). De cele mai multe ori, cele două malformaţii sînt asociate.

Malformaţiile oculare nu sînt nici extrem de frecvente şi nici extrem de grave. S-au descris ptoze, microftalmii (în mod excepţional), colobome, glaucom. Hipertelorismul este însă cea mai frecventă malformaţie observată.

Scanned with OKEN Scanner

Anomaliile urechii sînt variate şi greu de sistematizat. Deseori, partea superioară are formă triunghiulară şi ascuţită, în aşa fel încît fosa scafoidă apare deosebit de mare. Helixul este slab conturat şi conductele auditive externe sînt strîmte.

Gîtul este scurt, cu pielea laxă, realizînd uneori un adevărat pterygium colli.



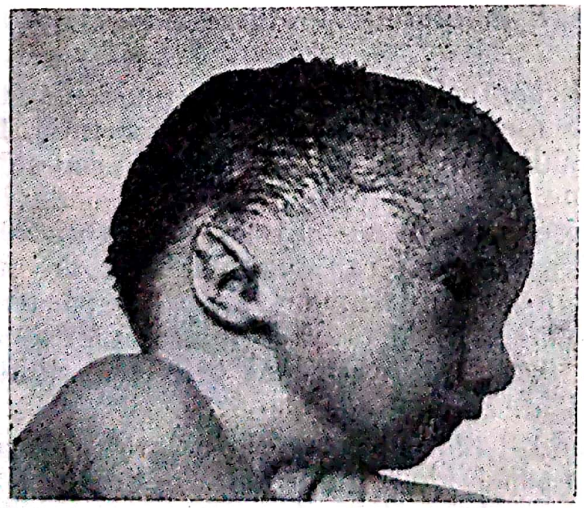


Fig. 75. — Copil cu trizomie 18 (după Smith, 1964).

Tulburări psihomotorii. Malformaţiile sistemului nervos central sînt mai rare decît în sindromul de trizomie D. La ceva mai mult de jumătate dintre copiii necropsiaţi s-au descris malformaţii majore. În ordinea frecvenţei, au fost descrise : anomalii cerebrale, meningo-mielocel, hidrocefalie, defecte ale corpului calos. Terplan şi colab. (1970) au descris

Scanned with OKEN Scanner

heterotopii ale neuronilor, grupate în grămezi periventriculare, care ar fi consecința unei migrații anormale a neuroblaștilor embrionari.

Înapoierea mentală este însă constantă și importantă. Se adaugă și alte deficiențe neurosenzoriale: lipsa de răspuns la stimuli auditivi, paralizii oculare. Caracteristice sînt considerate hipoplaziile musculaturii tenare, deși sînt afectate și alte grupe musculare: deltoizii, pectoralii etc. Absența unor mușchi sau prezența unor mușchi supranumerari nu este o raritate.

Caracteristică este de asemenea contractura mîinilor și a degetelor. Cînd mîna este închisă, degetul mic se suprapune peste inelar, iar arătătorul peste degetul mijlociu. Degetul mare este de obicei flectat. Extensia mîinii este incompletă. Axul mîinii este deviat cubital. Este sugestivă și retracția în dorsoflexiune a primului deget (fig. 76).

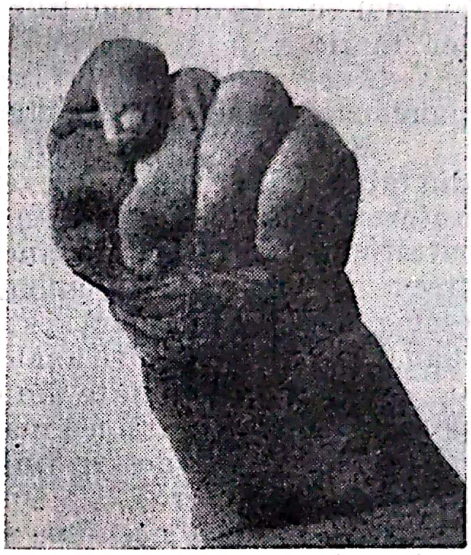


Fig. 76. — Mîna în trizomia 18 (după Beitzke, 1972).

Malformațiile scheletice sînt extrem de numeroase și de variate. S-a spus frecvent că în trizomia 18 se poate întîlni orice anomalie scheletică, de la sindactilie la ectrodactilie și focomelie. Din această listă citățm doar pe cele mai grave: aplazia radială și amputația congenitală a picioarelor.

Toracele este surprinzător de scurt. Alături de absența procesului xifoid s-au descris malformații ale coastelor: aplazii vertebrale, blocuri vertebrale, îngustarea bazinului. Bocquet (1968) a atras atenția asupra

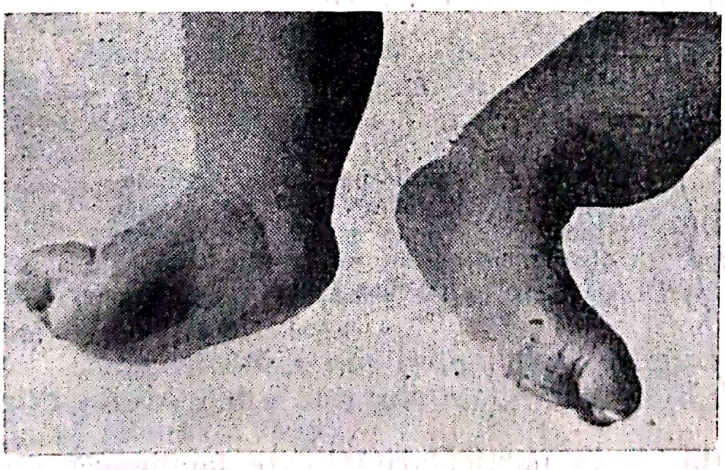


Fig. 77.— Forma piciorului în trizomia 18 (după Beitzke, 1972).

spinei bifida, întîlnită la 5% dintre copiii cu trizomie 18. De obicei este situată în regiunea cervicală sau toracică superioară.

S-au descris și numeroase malformații ale membrelor superioare. Planta excavată și dezvoltarea excesivă a călcîiului dau piciorului o formă caracteristică: picior în piolet (fig. 77).

Scanned with OKEN Scanner

Maturaţia osoasă este întîrziată.

Malformaţiile cardiace au fost întîlnite la aproape toţi copiii autopsiaţi. Cele mai frecvente sînt defectul de sept ventricular (87%), persistenţa ductului arterial (70%) şi persistenţa foramenului oval. Cele mai rare sînt dextrocardia şi hipoplazia atriumului stîng. În majoritatea cazurilor apar anomalii combinate (65%). Cele mai des observate sînt: defectele de sept ventricular cu persistenţa ductului arterial, persistenţa ductului arterial cu alte malformaţii cardiace şi anomaliile de implantare ale vaselor mari.

Anomaliile sistemului respirator. S-au descris doar anomalii de lobaţie pulmonară şi defecte diafragmatice.

Malformaţiile tractului gastro-intestinal fac parte aproape constant din tabloul clinic şi au o frecvenţă superioară celei întîlnite în alte sindroame autozomale. Pe primul plan stau diverticulul lui Meckel şi malrotaţiile intestinale, urmate de anomaliile splenice — splina accesorie, relativ frecventă, şi, mai rar, anomalii de lobaţie ale ficatului, fistule traheo-esofagiene, atrezie biliară şi stenoză pilorică. În aproximativ 6% din cazuri s-au descris imperforaţii anale, fistule retro-uretrale, anus în pîlnie.

Cel puţin jumătate din copii au o malformaţie urinară, fie rinichi în potcoavă, considerată cea mai caracteristică, fie hidronefroză, fie anomalii uretrale. S-au mai descris rinichi dubli, agenezie renală unilaterală, bazinet dublu, hidroureter.

Malformaţiile genitale sînt destul de rare şi puţin uniforme. Într-o treime din cazuri nu s-a găsit nici o anomalie. La băieţi, hipospadiasul pare să fie singura malformaţie, iar la fete s-au descris: hipoplazia gonadelor, atrezia trompelor, uter bicorn, vagin dublu, atrezie vaginală şi, mai ales, o uşoară hipertrofie clitoridiană. În puţinele cazuri în care ovarele au fost studiate anatomo-histologic, s-a găsit doar o diminuare a numărului de foliculi.

Malformaţiile cutanate constau în hemangioame, dar au fost menţionate sporadic. Unghiile sînt mici şi foarte convexe.

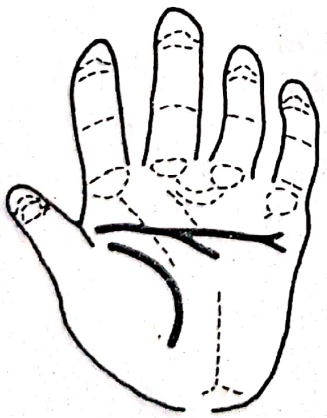


Fig. 78. — Pliurile palmare şi dermatoglifele în trizomia 18: pliu palmar transvers, absenţa pliului de flexiune distal al degetelor (după Dutrillaux şi Lejeune, 1972).

Dermatoglifele prezintă cîteva particularităţi care facilitează diagnosticul (absenţa arcurilor pe degete infirmă diagnosticul de trizomie 18). După datele lui Achs şi Harper (1969), cel puţin 6 degete de la mîini au arcuri şi nu rareori ele sînt prezente pe toate degetele. O asemenea distribuţie este excepţională la indivizii normali. Jumătate sau ceva mai mult dintre bolnavi au o singură creastă de flexiune pe degetul mic; un procent similar au şi creastă simiană (fig. 78).

Scanned with OKEN Scanner

Frecvența malformațiilor prezente în sindromul de trizomie 18 (după Aksu și colab., 1976):

Înapoiere mentală	98,0
Hipotrofie staturală	66,1
Microcefalie	8,0
Hipotonie musculară	36,0
Micrognație	94,7
Buză de iepure și fantă palatină	11,1
Strabism	4,3
Hipertelorism	80,7
Epicantus	40,7
Pterygium colli	76,8
Contractura degetelor și suprapunerea degetelor	90,7

Modificările biochimice sînt puține: diminuarea activității fosfatazei acide, creșterea activității fosfatazei alcaline leucocitare, hipoglicemie neonatală. Activitatea altor enzime eritrocitare și leucocitare este normală: glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza, fosfogluconat-dehidrogenaza, glutation-reductaza, hexochinaza, glucozo-fosfat-izomeraza, fosfofructo-chinaza, fructo-difosfat-aldolaza, gliceraldehid-fosfat-dehidrogenaza, piruvat-chinaza și lactat-dehidrogenaza.

Media de viață este foarte mică. Marea majoritate a purtătorilor mor în primele zile sau săptămîni; foarte rar trăiesc cîteva luni. După Weber (1967), o treime mor în prima lună de viață, jumătate în primele două luni, 3/4 în primul trimestru și aproximativ 90% în cursul primului an; în mod cu totul excepțional trăiesc cîțiva ani. S-au descris cîțiva copii care aveau mai mult de 10 ani. După Taylor și colab. (1968), media de viață este de 71 $\pm$ 21 zile. Fetele trăiesc mai mult decît băieții. Moartea survine de obicei prin insuficiență cardiocirculatorie sau prin infecții intercurente.

Diagnostic diferențial. În cazuri mai puțin tipice, sindromul de trizomie 18 poate fi confundat cu sindromul Pierre-Robin. Dar în sindromul Pierre-Robin dezvoltarea psihică este normală și lipsesc malformațiile caracteristice trizomiei 18. Mai rar, trizomia 18 este confundată cu sindromul Franceschetti (dizostoza mandibulo-facială) sau cu sindromul Potter (dizostoza reno-facială). Prezența gîtului palmat poate sugera și un sindrom Turner, mai ales dacă se adaugă anomalii ale urechilor, malformații ale extremităților și defecte cardiace. În sfîrșit trebuie exclusă existența unei artrogripoze.

Diagnosticul de certitudine îl aduce numai investigația citogenetică. În literatură sînt citate mai multe observații de „artrogripoză" cu trizomie 18 (Beitzke, 1972).

Foarte rar s-au descris copii cu malformații multiple, care evocă sindromul de trizomie 18, dar care aveau cariotip normal. În unele dintre aceste observații lipseau cîteva anomalii caracteristice — poziția indexului și a inelarului, de pildă, ca în cazul studiat de Gilgenkrantz și colab. (1968). Interpretarea observației este dificilă. S-a sugerat existența unui mozaic nedetectat sau a unei trizomii parțiale nerecunoscute, dar nu este

Scanned with OKEN Scanner

exclus ca un factor neidentificat să interfereze dezvoltarea embrionară şi să genereze un complex malformativ similar. O singură observaţie, şi aceasta discutabilă, sugerează posibilitatea ca un sindrom clinic asemănător să fie condiţionat de o mutaţie genică.

Riscul recurenţei. Cu neglijabile excepţii, sindromul de trizomie 18 are caracter sporadic. Cazurile familiale sînt consecinţa unei translocaţii echilibrate şi în asemenea circumstanţe riscul este mare, asemănător celui din sindromul Down cu translocaţie 21/D.

Sindromul de deleţiune a braţelor scurte ale cromozomului 18 (18p–)

Sindromul a fost descris de Grouchy şi colab. (1963). De atunci s-au publicat peste 30 de cazuri, număr suficient de mare pentru a avea o imagine clară a sindromului. Deşi prezintă un aspect clinic mai puţin caracteristic, el poate fi totuşi bănuit chiar şi fără date citogenetice. Sindromul este excepţional de rar şi apare ceva mai frecvent la fete decît la băieţi. Sex-ratio oscilează între 0,3 — 0,5.

Citogenetică. Cu puţine excepţii există o singură linie cromozomială. Este interesant că în cele mai multe cazuri lipsesc în întregime braţele scurte. Un asemenea fenomen este destul de rar în sindroamele clasice de deleţiune. S-au raportat şi mozaicuri constituite dintr-o linie anormală şi una normală, precum şi copii cu deleţiune 18p— rezultaţi din părinţi care aveau o translocaţie echilibrată (Lejeune şi colab., 1966, b).

După Polani (1969), *apariţia accidentului* este influenţată de vîrsta părinţilor. Este greu de precizat însă rolul radiaţiilor, care a fost menţionat o singură dată (Pfeiffer, 1966).

Sarcina evoluează normal, iar durata gestaţiei este de obicei cu o săptămînă mai mică, fapt care explică şi uşoara hipotrofie a nou-născuţilor.

Tabloul clinic este polimorf şi greu de sistematizat. Dismorfiile craniofaciale sînt evidente. La o extremă sînt malformaţiile grave, ciclopia, arhinencefalia şi cebocefalia, care evocă o trizomie 13, iar la cealaltă anomaliile minore care sugerează un sindrom Turner. Prima dintre cele două variante este rară.

Craniul este mic şi rotund, brahicefal, cu frunte fugindă, cu relieful supraorbitar şters şi cu fontanelele larg deschise. Malformaţiile faciale sînt nespecifice. Ochii sînt mici, cu hipertelorism, fantă antimongoloidă, epicantus şi, foarte des, ptoză pleoapei superioare (considerată un semn sugestiv). Mai rar s-au descris cataractă sau strabism (fig. 79). Rădăcina nasului este aplatizată. Gura este mare, trapezoidă, asemănătoare cu gura de crap. Din cînd în cînd apar despicături labiale. Cariile dentare sînt obişnuite Gîtul este scurt şi palmat şi reaminteşte de sindromul Turner (fig. 80).

Dezvoltarea psihomotorie. Înapoierea mentală este clară. Convulsiile sînt rare. Malformaţiile sistemului nervos central sînt rare, dar deosebit de grave : arhinencefalie, cebocefalie, agenezia corpilor caloşi, agenezia hipofizei, anomalii întîlnite şi în sindromul de trizomie 13. Ca atare nu au nici o specificitate. Mulţi copii au o hipotonie musculară importantă.

Scanned with OKEN Scanner

Malformaţiile scheletice nu sînt frecvente şi nici caracteristice, de cele mai multe ori observîndu-se doar mici stigmate. Mai frecvente sînt toracele în formă de scut, cubitus valgus şi genu valgum. Mîinile sînt scurte şi relativ late. Deseori s-a remarcat clinodactilie şi uneori hipoplazia

Fig. 79. — Copil cu 18p — (prin amabilitatea lui J. de Grouchy).

Fig. 80. — Copil cu 18p—.

degetelor şi sindactilie. Ca o particularitate s-a subliniat prezenţa limfedemelor. Articulaţiile sînt laxe.

Malformaţiile viscerale sînt excepţional de rare. S-au descris defecte de sept cardiac.

Organele genitale sînt normale.

Nu au fost menţionate leziuni dermatologice. Numai unghiile sînt anormale — koilonichie.

Incidenţa malformaţiilor somatice în sindromul 18p— (după Laurie şi Lazjuk, 1972):

Înapoiere mentală	100
Hipotrofie staturală	85,5
Gît scurt	41,9
Hipertelorism	35,5
Micrognaţie	35,5
Ptoză palpebrală	35,5
Epicantus	32,3
Microcefalie	25,8
Pterygium colli	25,8

Clinodactilie	17,7
Anomalii genitale	17,7
Strabism	16,1
Palat ogival sau palatoschizis	16,1
Cardiopatii	16,1
Arhinencefalie	14,5
Anomalii ale piciorului	12,9
Nistagmus	8,1
Alopecie	6,4
Anomalii ale fundului de ochi	3,2
Anomalii renale	3,2
Microftalmie	1,6

Tulburările endocrine sînt rare : fenomene de hipotiroidism, diabet zaharat, nanism hipofizar, cu deficit de hormon de creştere (Buffoni şi colab., 1976).

Dermatoglifele sînt necaracteristice. Sporadic s-a semnalat o creştere a numărului de creste — 170 faţă de 140 la martori (Uchida şi colab., 1965).

Evoluţie. Creşterea se face lent. Speranţa de viaţă este destul de mare (s-a descris un bolnav care avea 33 de ani).

Diagnostic diferenţial. Prezenţa unor stigmate turneriene — gît palmat, torace în formă de butoi, cubitus valgus şi hipotrofie staturo-ponderală — pot sugera diagnosticul de sindrom Turner.

Uneori, sindromul 18p— poate fi confundat cu sindromul Goldenhar — displazie oculo-auriculo-vertebrală, dar în acest sindrom se întîlnesc o serie de malformaţii care lipsesc în sindromul 18p— : apendici auriculari, astigmatism neregulat, coloboma, stenoza meatului auditiv extern şi displazie vertebrală.

În cazuri extreme, sindromul 18p— poate fi diagnosticat clinic drept un sindrom de trizomie 13.

S-au descris şi cîţiva copii care prezentau un complex malformativ similar celui întîlnit în sindromul 18p—, dar care aveau cariotip normal. Interpretarea acestor observaţii este, deocamdată, imposibilă.

Aspecte familiale. Ca în orice deleţiune, unul dintre părinţi poate. avea o translocaţie. Ca atare se impune studiul citogenetic al părinţilor.

Sindromul de deleţiune a braţelor lungi ale cromozomului 18 (18q−)

Sindromul constituie o entitate clinică şi citogenetică bine definită. Din 1963, anul descrierii primului caz, şi pînă acum s-au publicat cel puţin 70 de observaţii similare.

Frecvenţa sindromului este necunoscută, dar cert este foarte mică. După părerea lui Wertelecki şi Gerald (1971) ar putea fi la fel de mică ca cea a sindromului 5 p—.

Sindromul apare mai des la fete. Raportul B/F este de 3/2.

Scanned with OKEN Scanner

Citogenetică. Deleţiunea braţelor lungi este variabilă, oscilînd între 25 şi 25% din lungimea braţelor. Punctul de ruptură se situează deseori în 18q 212. În marea majoritate a cazurilor s-a întîlnit o singură linie celulară. În 10% dintre observaţii există un mozaic.

Factorii care favorizează deleţiunea sînt necunoscuţi. Este sigur însă că în 10% dintre cazuri unul din părinţi are o translocaţie sau o inversiune pericentrică.

Tabloul clinic este atît de caracteristic încît diagnosticul poate fi pus relativ uşor. Pe primul plan stau malformaţiile craniofaciale. Craniul

Fig. 81. — Copil cu 18q— (prin amabilitatea lui J. de Grouchy).

este mic şi sferic — microcefalie moderată. Foarte caracteristic este etajul mijlociu al feţei, hipoplazic, cu proeminenţele regiunii reduse, rădăcina nasului aplatizată, ochii depărtaţi, cu epicantus, par înfundaţi în orbite (fig. 81).

Malformaţiile oculare sînt constante : microftalmie, strabism, pupile ovale, coloboma, atrofie optică şi mai ales nistagmus congenital.

Gura are o formă particulară : buza superioară fără columnele şi conturul drept al buzei inferioare reamintesc de „gura de peşte". Palatul este înalt şi palatoschizisul rar.

Urechile prezintă şi ele cîteva particularităţi sugestive, implantarea este normală, dar antehelixul şi tragusul sînt neobişnuit de dezvoltate. Deoarece antehelixul nu se bifurcă, foseta naviculară lipseşte. Frecvent, conductele auditive externe sînt atrofiate. Nu rareori este atrezică şi urechea internă (fig. 82).

Scanned with OKEN Scanner

Dacă la acest complex malformativ se adaugă şi o voce gravă şi dezacordată, pe care Lafourcade şi colab. (1967) o consideră specifică, diagnosticul clinic nu mai întîmpină nici un fel de dificultăţi.

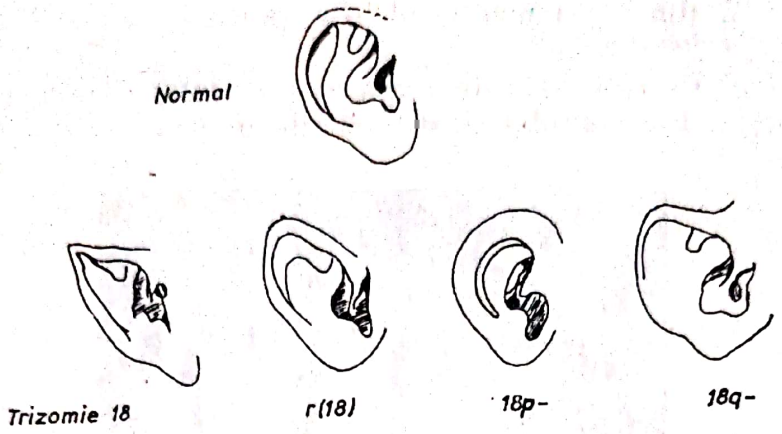


Fig. 82. — Anomaliile urechii în remanierile cromozomului 18 (după Rethoré, 1974).

Dezvoltarea psihomotorie. Înapoierea mentală este profundă. Coeficientul de inteligenţă coboară pînă la 30; doar în mozaicuri este ceva mai mare. Cu toate acestea, copii cu 18q— sînt rareori întîlniţi în spitalele speciale (Wertelecki-Gerald, 1971). Toţi sau aproape toţi purtătorii acestei aberaţii au hipotonie generalizată. Creierul a fost studiat cu totul sporadic, menţionîndu-se doar o dilataţie a ventriculelor.

Malformaţiile scheletice sînt numeroase. Toracele este uşor turtit, aşa încît creşte distanţa intermamelonară; coastă cervicală. Degetele mîinii sînt alungite şi efilate; degetul mare este implantat proximal: clinodactilie. Jumătate din cazuri au picior strîmb congenital şi foarte mulţi au degetele anormal implantate.

În regiunile epitrohleană, laterorotuliană şi pe spatele mîinii, mai rar subacromial, apar cute foarte adînci, care nu fac parte din anomaliile întîlnite în celelalte sindroame autozomale. Berger (1972) sublinia o altă particularitate şi anume că la aceşti copii coapsele sînt permanent în abducţie.

Malformaţiile viscerale cele mai frecvente sînt anomaliile cardiace. Aproximativ o treime dintre copii au una din următoarele malformaţii: comunicaţie interauriculară sau interventriculară, stenoză a valvulei pulmonare; deseori a fost notată prezenţa unui suflu sistolic. De cîteva ori s-au semnalat malformaţii renale, îndeosebi rinichi în potcoavă.

Organele genitale externe sînt frecvent anormale: hipoplazia penisului şi chiar absenţa corpilor cavernoşi, hipospadias, scrot bifid, hipoplazia sau agenezia labiilor mici, absenţa clitorisului. Nu există informaţii asupra structurii gonadelor.

Leziunile dermatologice sînt rare: eczemă (Wertelecki şi colab., 1971), angioame subcutanate (Lejeune şi colab., 1969).

Scanned with OKEN Scanner

Incidenţa anomaliilor în sindromul 18q— (după Aksu şi colab., 1976) :

Înapoiere mentală	100
Hipotrofie staturală	75,0
Macrocefalie	70,0
Hipotonie musculară	88,8
Micrognaţie	2,4
Despicătură labială şi palatină	43,9
Urechi mari, jos inserate	89,0
Ptoză palpebrală	7,3
Strabism	11,2
Hipertelorism	21,4
Epicantus	17,0
Pterygium colli	11,8

Studiul grupelor sanguine şi al altor markeri genici la indivizii cu deleţiuni are o valoare deosebită pentru stabilirea hărţilor cromozomiale. Asemenea cercetări s-au făcut şi la copiii cu deleţiuni de braţe lungi.

Prima observaţie interesantă aparţine lui Feingold şi colab. (1969), care au studiat IgA la 2 copii neînrudiţi şi au găsit valori semnificativ mai mici decît la martori. Ei au sugerat că gena care controlează sinteza acestor imunoglobuline se găseşte pe braţele lungi, concluzie confirmată şi de alte cercetări. La alţi copii însă, valorile IgA erau normale sau chiar mai mari decît în grupele de control. Problema a fost complicată şi mai mult de rezultatele obţinute la copiii cu 18 p—, r (18)— şi trizomii 18, la care valorile sînt discordante. În alte cazuri, IgA au fost absente la indivizi fără aberaţii cromozomiale, precum şi la bolnavi cu ataxie, telangiectazie, lupus eritematos. Deocamdată este imposibil de precizat dacă există sau nu asociaţie între deleţiune şi valorile imunoglobulinelor.

Analizînd cazurile cunoscute, Berger (1972) a conchis că gena structurală care controlează sinteza imunoglobulinelor nu pare să fie situată pe braţele lungi ale cromozomului 18. Nu exclude însă posibilitatea ca pe acelaşi cromozom să existe o anomalie a alelei rămasă pe omologul normal sau eventual să apară o tulburare a sintezei imunoglobulinelor legată indirect de anomalia cromozomială.

Dermatoglifele nu au un tablou caracteristic. Se pare totuşi că bolnavii cu acest sindrom au un exces de vîrtejuri pe cîteva degete ale mîinii, excepţional pe toate degetele, ca în cazul studiat de San Roman şi Rethoré (1969). Rareori se observă prezenţa unei creste simiene.

În mozaicuri, simptomele sînt mai puţin grave, dar nu atît de deosebite încît să mascheze caracteristicile sindromului.

Tabloul clinic este polimorf. Se poate presupune, şi aceasta ar fi cea mai logică explicaţie, că numărul şi gravitatea tulburărilor sînt condiţionate de dimensiunile fragmentului pierdut.

O ipoteză mai complexă a fost formulată de Lejeune şi colab. (1970) şi a fost generată de un copil cu trizomie parţială 18. În spiritul acestei

Scanned with OKEN Scanner

ipoteze, diversitatea clinică este condiţionată de raportul dintre genele situate pe braţele scurte şi cele situate pe braţele lungi.

Evoluţie. Paralel cu vîrsta se accentuează hipotrofia staturală şi ponderală. Prognosticul depinde de gravitatea malformaţiilor cardiace. 10% mor în cursul primului an de viaţă. Cei care supravieţuiesc par să aibă o medie de viaţă normală.

Aspecte familiale. Ca în toate cazurile de deleţiuni se impune examenul citogenetic al părinţilor, deoarece în 5—10% din cazurile studiate unul dintre ei era purtătorul unei translocaţii. Uneori translocaţia a fost urmărită de-a lungul cîtorva generaţii.

În mod cu totul excepţional unul dintre părinţi este purtătorul unui mozaic, iar dacă mozaicul este prezent şi în celulele gonadale riscul recurenţei este de 50%.

Sindromul r (18)

Sindromul a fost descris de Wang şi colab. (1962). De atunci s-au mai publicat 50 de cazuri, ceea ce sugerează că sindromul este excepţional de rar.

Sex-ratio este 1 : 2. Nu se ştie de ce fetele sînt de două ori mai numeroase decît băieţii, dar s-a presupus că băieţii ar fi eliminaţi preferenţial în timpul vieţii intrauterine.

Citogenetică. Cei mai mulţi dintre bolnavii studiaţi aveau o singură linie anormală. S-au întîlnit însă şi bolnavi cu mozaicuri—normal/r(18), (fig. 83). Din cauza numeroaselor remanieri structurale pe care le suferă aceşti cromozomi în timpul diviziunilor celulare, dimensiunile cromozomului anormal variază nu numai de la un bolnav la altul, ci şi de la o celulă la alta.

Cauzele care condiţionează anomalia cromozomială sînt necunoscute. Vîrsta părinţilor nu este mai mare decît cea a celor cu copii normali. Cazurile familiale par excepţional de rare. Numai Christensen şi colab. (1970) au raportat o mamă cu r(18) care a născut o fată cu aceeaşi anomalie.

Tabloul clinic. Sarcina evoluează normal. Nou-născuţii sînt hipotrofici, cu malformaţii necaracteristice întîlnite atît în sindromul 18p—, cît şi în sindromul 18q—. De cele mai multe ori tabloul clinic se apropie de cel observat în sindromul 18q—.

Dismorfiile craniofaciale sînt numeroase. Alături de microcefalie, remarcată în multe cazuri, s-au mai menţionat : hipertelorism asociat cu epicantus sau fantă antimongoloidă, coloboma, nistagmus, atrofia nervului optic, retracţia variabilă a etajului facial mijlociu, urechi jos inserate, hipoplazia urechii interne, imperforarea conductului auditiv extern, cu surditate sau hipoacuzie marcată, palat ogival, palatoschizis şi hipoplazia mandibulei. Există, de asemenea, numeroase anomalii dentare. Gura are o formă caracteristică, cu buza superioară arcuită şi cu cea inferioară dreaptă, formă care reaminteşte de gura de peşte. Dintre acestea, cea mai constantă este atrezia urechii mijlocii (fig. 84). Gîtul este scurt cu pterygium colli. S-au descris copii cu defecte prozencefalice, aşa cum se observă în sindromul 10p— (Palmer, 1976).

Scanned with OKEN Scanner

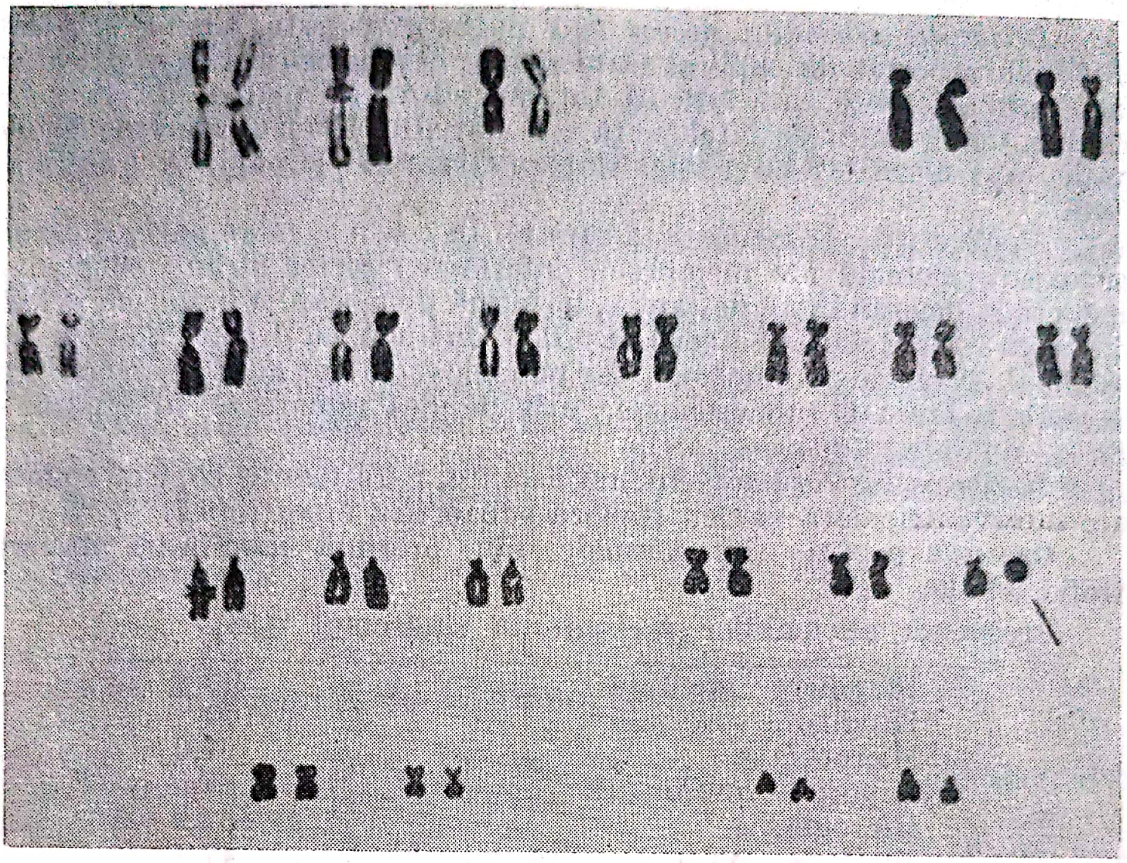


Fig. 83. — Cariotip r (18) (după Kunze și colab., 1976).

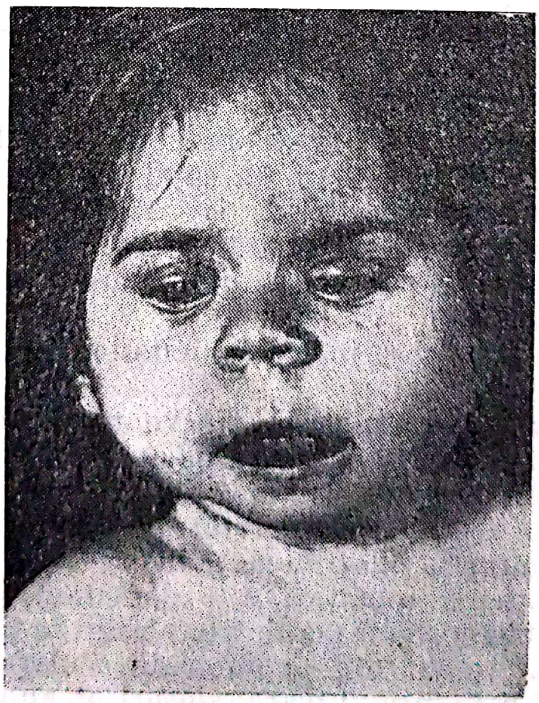


Fig. 84. — Copil cu r(18) (după Kunze și colab., 1976).

Scanned with OKEN Scanner

Leziunile sistemului nervos sînt puţin cunoscute. Chang şi colab. (1975) au raportat un copil al cărui sistem nervos central avea o arhitectură normală. Este cert însă că toţi purtătorii anomaliei sînt înapoiaţi mental. Coeficientul de inteligenţă este variabil. Traseul electroencefalografic este normal. Convulsiile sînt relativ rare. Hipotonia este obişnuită.

Malformaţiile scheletice sînt variate. În cea mai mare parte a cazurilor există anomalii ale membrelor inferioare: picior strîmb congenital, sindactilie, degetul mare deformat, în formă de ciocan. Mîinile sînt scurte, din cauza unei hipoplazii a celei de-a doua falangă, cu degetul mare inserat proximal. Toracele pare normal, dar mameloanele sînt mult depărtate unul de celălalt. Fosetele subacromiale, atît de des remarcate în sindromul 18q—, sînt absente.

Malformaţiile cardiace sînt inconstante. S-au descris copii cu comunicare interventriculară sau cu stenoză subaortică hipertrofică.

Organele genitale sînt normale sau prezintă modificări minore: atrofia labiilor mici.

Frecvenţa anomaliilor prezente în sindromul r(18):

Înapoiere mentală	100%
Hipotrofie staturală	100
Microcefalie	97,0
Hipotonie musculară	87,5
Micrognaţie	52,9
Buză de iepure şi fantă palatină	47,4
Urechi mari, jos inserate	70,0
Ptoză palpebrală	85,8
Strabism	64,6
Hipertelorism	76,8
Epicantus	80,0
Pterygium colli	77,3

Tulburări hematologice au fost observate în cel puţin două cazuri. Goldstein şi colab. (1969) au descris un copil cu trombocitopenie şi hiperplazie limfoidă nodulară intestinală, iar Michaels şi colab. (1971) un copil cu hiperplazie limfoidă nodulară intestinală, hipogammaglobulinemie, hipoplazie a măduvei osoase şi o diminuare a numărului de trombocite, limfocite şi neutrofile.

Leziuni cutanate au fost menţionate destul de rar—pete pigmentare diseminate şi numeroşi nevi.

Dermatoglife. Singura anomalie frecvent notată este creşterea numărului de vîrtejuri pe degete. Linia simiană este rară.

Evoluţie. Media de viaţă este de 7 ani. Se pare că unii trăiesc destul de mult, chiar 31 de ani. Hipotrofia staturală se accentuează cu timpul. Pubertatea apare normal, pilozitatea pubiană se dezvoltă de asemenea normal, dar diferenţierea somatică este deficitară.

În concluzie, diagnosticul poate fi orientat de prezenţa unor malformaţii întîlnite în sindromul 18p—: anomalii oculare, micrognaţie şi implantarea proximală a degetului mare, alături de anomalii frecvent observate în sindromul 18q—: microcefalie, retracţia etajului mijlociu al feţii, aspectul gurii.

Scanned with OKEN Scanner

Sindroamele F

Sindromul de trizomie parţială 19 (19q+)

Sindromul a fost descoperit de Lange şi Alfi (1976) la doi fraţi a căror mamă avea o translocaţie echilibrată.

Cei doi copii prezentau un tablou clinic similar : dismorfia cranio-facială era importantă—microcefalie, fante palpebrale oblice în jos şi în afară, ptoză palpebrală, buze lungi, urechi mari cu helix şi lob hipertrofiat. Malformaţiile viscerale par să fie numeroase—anomalii cardiace, anomalii ale arborelui bronşic, eventraţie diafragmatică, rinichi polichistic.

Malformaţiile extremităţilor erau reduse — clinodactilia degetului V.

Evoluţia este severă şi media de viaţă este redusă.

Sindromul de trizomie parţială 20 (20p+)

Sindromul identificat de Cohen şi colab. (1973) este cunoscut doar prin cîteva observaţii.

Sindromul este greu de identificat clinic. Copiii trizomici au o hipotrofie ponderală moderată şi o dismorfie cranio-facială necaracteristică — faţă relativ lungă, epicantus, strabism, micrognaţie variabilă, torace larg.

Unul dintre bolnavi avea canal arterial.

Malformaţiile scheletice sînt reduse—luxaţie congenitală de şold.

Creasta simiană este singura particularitate dermatoglifică.

Scanned with OKEN Scanner

Sindroamele G

Sindromul de trizomie 21

În 1846, Seguin a observat un copil care prezenta toate semnele sindromului cunoscut acum sub numele de trizomie 21. Deşi două decenii mai tîrziu, tot el a izolat boala sub numele de ,,idioţie furfuracee", paternitatea sindromului a fost atribuită lui John Langdon Down. În 1866, el a făcut o clasificare a înapoiaţilor mental descriind idioţia negroidă, idioţia malaeziană, entităţi care nu aveau nici un suport real, şi idioţia mongoliană. El menţioan nu numai caracterele morfologice caracteristice, ci şi asemănarea surprinzătoare dintre copiii afectaţi. Termenul a circulat ca atare aproape un secol deşi era evident că ,,mongolismul" apare în toate populaţiile lumii.Etiologia era necunoscută. Pînă în 1959 au fost emise aproape 40 de ipoteze.

În 1959 s-a demonstrat că ,,idioţia mongoloidă" este condiţionată de un mic cromozom G suplimentar. Arbitrar, cromozomul în plus a fost atribuit perechii 21, sugerîndu-se şi numele de sindromul de trizomie 21. Sugestia, deşi firească, n-a fost unanim acceptată şi sindromul se mai numeşte fie sindromul Down, fie — în numeroase ţări — mongolism.

Trizomia 21 nu este un atribut al speciei umane. Ea a fost descrisă şi la cimpanzeu, care prezintă tulburări similare celor întîlnite în sindromul uman (Mc Clure şi colab., 1969).

Frecvenţă. Trizomia 21 este cea mai frecventă aberaţie autozomală întîlnită printre nou-născuţi (tabelul nr. 12).

Tabelul nr. 12

Incidenţa trizomiei 21 printre nou-născuţi

Regiunea	Frecvenţă	Autorii
S.U.A.(europoizi)	1/636	Jenkins (1963)
Australia	1/688	Collman şi Stoller (1962)
Japonia	1/785	Schull şi Neel (1962)
Honolulu	1/478	Wagner (1962)
Polonia	1/575	Jaworska (1962)
Iugoslavia	1/648	Moric-Petrovic şi Kalicann (1963)
Israel	1/457	Wahrman (1970)
Suedia	1/659	Hall (1964)

Incidenţa reală poate fi ceva mai mare sau mai mică, deoarece nu în toate cercetările diagnosticul clinic a fost confirmat citogenetic, iar standardele de identificare clinică variază de la un loc la altul. Astfel, în unele serii au fost incluşi copii care nu aveau sindrom Down.

Scanned with OKEN Scanner

Datorită faptului că mulţi mor încă din primii ani de viaţă, frecvenţa în populaţia generală, fără să se ţină seama de vîrstă, este mult mai mică : 1 :3 500—1 :4 000. Practic, în populaţia adultă trizomia 21 este absentă.

Sindromul este mult mai frecvent în şcolile speciale şi în institutele de psihiatrie. După datele lui Forssman (1970), în spitalele de psihiatrie frecvenţa medie este de 9,8%. Se pare că din fiecare 10 handicapaţi mental unul este purtătorul unei trizomii 21. Rareori s-au raportat valori mult mai mari. Astfel, în Jamaica din 88 de copii cu înapoiere mentală mijlocie şi severă, 18(22%) aveau trizomie 21 (Thorburn şi Martin, 1971).

În şcolile speciale pentru copii fără deficit psihic marcat frecvenţa este mai mică. Noi am studiat 254 copii cu ambliopie şi am descoperit un singur caz (Muşeţeanu şi colab., 1973).

Sex-ratio. Sindromul apare la fel de frecvent şi la băieţi şi la fete.

Citogenetică. În marea majoritate a cazurilor, bolnavii au 47 de cromozomi—trizomie liberă (fig. 18). În celelalte cazuri, cromozomul suplimentar este translocat pe un cromozom D sau pe un cromozom din aceeaşi grupă (G).

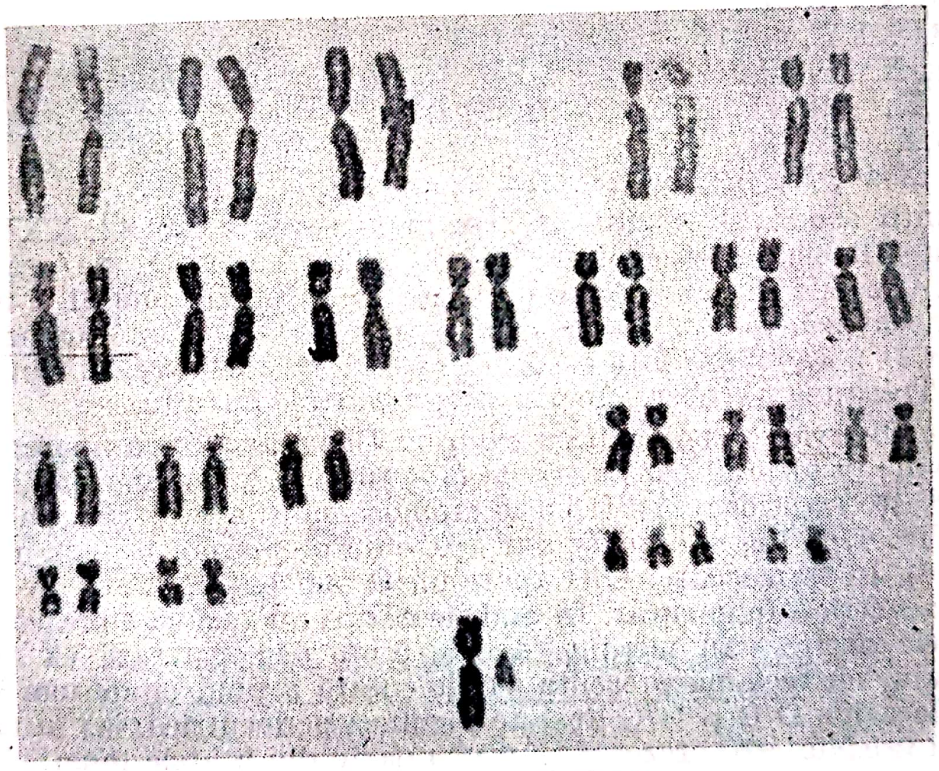


Fig. 85. — Trizomie 21 liberă.

Tipurile de anomalii descrise sînt :

46,XX, + 21	trizomie liberă
46,XX/47, XX, + 21	mozaic
46,XX, i (21q)	izocromozom pentru braţele lungi
46, XX, — D, + t(DqGq)	translocaţie D/G
46, XX, — 21, + t (21q21q)	translocaţie G/G (21/21)

46, XX, — 21, + t(21q22q) translocaţie G/G (21/22)

S-au mai descris translocaţii 21 în tandem.

Trizomia 21 poate fi asociată cu oricare altă aberaţie cromozomială compatibilă cu supravieţuirea intrauterină. Aceste asociaţii sînt întîmplătoare şi extrem de rare. Teoretic, frecvenţa este egală cu produsul frecvenţelor fiecărei anomalii cromozomiale. Cercetările făcute pînă acum nu au confirmat însă această ipoteză. Cel puţin în asociaţia XXY şi trizomie 21, frecvenţa este mult mai mare: 1/11 625 nou-născuţi băieţi în loc de 1/560 000 (Hecht şi colab., 1969). S-au descris nou-născuţi cu duble trizomii autozomale, cu trizomie autozomală şi una gonozomială, diferite forme de mozaicuri, precum şi nou-născuţi cu anomalii numerice şi structurale:

48,XY(XX), +18, +21
46,XY(XX)/48,XY(XX), +18, +21
46,XY(XX)/47,XY(XX), +21/48, XY(XX), +13, +21
46,XY(XX)/47, XY(XX), +21/48, XY(XX), +F, +21
47,XY(XX), +13/47, XY(XX), +21/48, XY(XX), +13, +21
48, XXX, +21
48, XXY, +21
48, XYY, +21
46,X, +21/47, XX, +21
46,X, +21/47, XY, +21
45,X/46, XY/47, XY, +21

Dintre asociaţiile menţionate, cea mai frecventă este 48, XXY, +21 (sindrom Klinefelter şi sindrom Down). S-au raportat, de asemenea, copii cu trizomie 21 şi deleţiune de braţe lungi X, trizomie 21 şi inversiune pericentrică X sau inversiunea pericentrică a unui cromozom G. Trizomia 21 poate fi asociată cu diverse tulburări ereditare, cu sindromul Klippel-Trénaunay-Weber. Aceste asociaţii sînt fortuite.

S-a observat că bolnavii cu sindrom Down au 47 sau aparent 46 de cromozomi; în ultimul caz există de fapt tot 47, dar cromozomul supranumerar este translocat. Distribuţia cromozomilor este astfel anormală. În fuziunea D/G lipseşte un D, dar apare un cromozom în plus în grupa C (fig. 86). În translocaţia G/G apare un G mai puţin, dar se observă un mic metacentric suplimentar. În ambele cazuri au fuzionat braţele lungi, iar braţele scurte s-au pierdut. Aceste fapte demonstrează că apariţia sindromului nu reclamă prezenţa suplimentară a unui cromozom intact. În translocaţiile D/G şi G/G lipseşte regiunea pericentrică, iar în translocaţiile în tandem este prezentă numai o parte din braţele lungi.

Aşa cum remarcam, cea mai frecventă anomalie întîlnită în acest sindrom este trizomia 21 liberă. Aproximativ 92,5% dintre bolnavi au un cromozom 21 supranumerar liber şi 2—3% au un mozaic normal/trizomie 21. Extrem de rar s-au descoperit mozaicuri complexe cu 3 linii celulare (normal/trizomie 21/tetrazomie 21). Translocaţiile constituie numa 4—7% din toate cazurile — în medie 4,81% (Giraud, 1975). Alături de fuziunile D/G şi G/G, care sînt cele mai frecvente, s-au descris excepţional de rar şi translocaţii C/G şi F/G. Frecvenţa lor este însă inegală (tabelul nr. 13).

Scanned with OKEN Scanner

Introducerea tehnicilor de bandare a permis identificarea certă a cromozomilor implicaţi. În 35,21% din cazuri participă 2 cromozomi 21, în 7,04% din cazuri un cromozom 21 şi unul 22. Dintre traslocaţiile D/G cea mai frecventă implică un cromozom 14 şi unul 21 (33,80%). Celelalte două forme sînt mai rare — 21/13 = 12,67%, iar 21/15 = 11,27%.

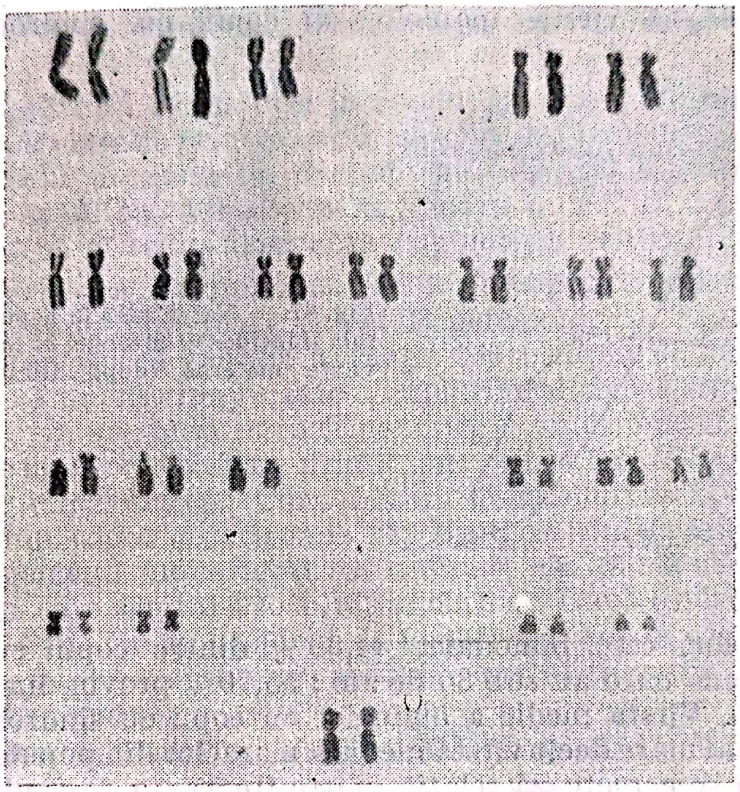


Fig. 86. — Translocaţie 13/21.

Aceste translocaţii pot fi moştenite sau pot fi rezultatul unui accident meiotic. Primele sînt cele mai importante, deoarece explică o parte dintre cazurile familiale.

Tabelul nr. 13

Repartiţia tipurilor de translocaţie (după Giraud şi colab., 1975)

	D/G	G/G	Alte tipuri	Total
Efectiv	122	92	11	225
Procent	54,22	40,89	4,89	100

Procentul remanierilor depinde de natura cromozomilor fuzionaţi. Astfel, imensa majoritate (96,15%) a translocaţiior G/G sînt sporadice şi numai 3,85% moştenite. Translocaţiile D/G sînt sporadice în 55% din cazuri şi moştenite în 45% din cazuri. Explicaţia fenomenului este simplă. Translocaţia 21/21 este întotdeauna sporadică deoarece purtătorii sînt afectaţi. Numai purtătorii translocaţiei 21/22 pot avea copii afectaţi, purtători şi indemni.

Scanned with OKEN Scanner

În imensa majoritate a cazurilor (95%), translocaţia este de origine maternă. În cazurile în care translocaţia este paternă, ea este de tip D/G.

Factorii ce favorizează accidentul cromozomial. Vîrsta maternă. Copiii cu trizomie 21 sînt deseori ultimii născuţi. De aici a pornit ideea că vîrsta mamei sau a tatălui ar avea un rol nefavorabil. Giraud şi Mattei (1975) au sumarizat cele mai importante studii făcute pînă acum şi au constatat că vîrsta mamelor cu copii cu sindrom Down, la

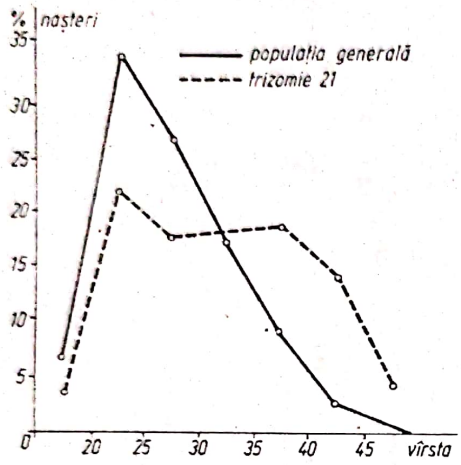


Fig. 87. — Natalitatea în populaţia generală şi incidenţa trizomiei 21 în funcţie de vîrsta maternă (după Giraud, 1975).

naşterea copiilor, este bimodală. 44,30% dintre copiii cu trizomie 21 provin din mame care au sub 30 de ani; 55,70% provin din mame mai în vîrstă (fig. 87). Vîrsta medie a mamelor cu copii cu sindrom Down este semnificativ mai mare decît vîrsta medie a mamelor din populaţia generală: 27,4 ani. Dacă se cercetează relaţia dintre frecvenţa variantelor citogenetice şi vîrsta mamei, se constată că repartiţia trizomiilor libere şi a mozaicurilor este relativ omogenă, în timp ce translocaţiile ating cele mai mari valori la mamele tinere: între 25 şi 30 de ani.

Făcînd abstracţie de tipul de anomalie cromozomială, este evident că bolnavii cu Down provin rar din mame sub 20 de ani şi foarte frecvent din mamele care nasc după 45 de ani.

Explicaţia raportului dintre vîrsta maternă şi non-disjuncţie nu este clară. Pornind de la ideea că profaza meiotică este foarte lungă, direct proporţională cu vîrsta mamei, Penrose a presupus că paralel cu îmbătrînirea creşte şi numărul factorilor care ar putea leza fusul. S-au avansat şi alte ipoteze din care reamintim cîteva: îmbătrînirea prematură, biologică, a femeilor din unele categorii sociale, existenţa unor tulburări ginecologice — dar ele nu sînt sprijinite de fapte suficient de concludente.

Rămîne discutabil rolul infecţiilor virotice. S-a găsit o singură corelaţie pozitivă între frecvenţa sindromului şi hepatita virală epidemică (Kucera, 1971), dar nici ea nu a fost confirmată. Ceva mai sigură pare relaţia dintre autoanticorpi şi tendinţa la non-disjuncţie. Fialkow (1970) a găsit un procent mare de copii trizomici cu anticorpi antitiroidieni. Interesant, autoanticorpii sînt prezenţi frecvent la mamele şi surorile copiilor cu trizomie 21 dar nu şi la taţii lor. În aceleaşi familii apar semnificativ mai

Scanned with OKEN Scanner

des anticorpi antificat, antirinichi, antimuşchi striaţi. Aceste asociaţii nu par întîmplătoare, dar mecanismul patogenic este neclar.

Se pare că un rol important în geneza non-disjuncţiilor îl au radiaţiile ionizante. Cîteva cercetări retrospective şi prospective au ajuns la concluzia că mamele, îndeosebi cele în vîrstă, care au fost iradiate în cursul unor investigaţii medicale, nasc mai frecvent copii cu trizomie 21 decît mamele neiradiate. După iradiere, riscul ar fi de 4 ori mai mare. Doza de dublare a riscului ar fi de 2r. Iradierea paternă nu ar avea nici o influenţă.

Alte cercetări au ajuns însă la concluzii opuse. De pildă, incidenţa sindromului nu a crescut printre copiii născuţi din femeile iradiate la Hiroshima şi Nagasaki. Aceasta nu exclude însă efectul mutagen al radiaţiilor, deoarece s-ar putea ca iradierea să fi mărit numărul avorturilor spontane şi implicit să fi redus frecvenţa copiilor cu trizomie 21.

Studiul gemenilor. Cu mult înainte de descoperirea originii reale a sindromului s-au făcut numeroase cercetări gemelologice. Ele au arătat, aşa cum era de aşteptat, că practic aproape toate cuplurile monozigote erau concordante şi că imensa majoritate a cuplurilor dizigote erau discordante, fapt care venea în sprijinul naturii genetice a sindromului. O parte dintre observaţiile mai vechi trebuie primite cu rezerve, deoarece sînt anterioare cercetărilor de citogenetică. Concordanţa gemenilor monozigoţi se datoreşte fisiunii unui zigot cu trizomie 21. Mult mai interesanţi, sub raport teoretic, sînt gemenii monozigoţi discordanţi, aşa-numitul monozigotism heterocarion, în care zigotul a fost iniţial normal. După diviziune, într-unul din embrioni a avut loc un accident de non-disjuncţie, în care a fost implicată perechea 21. A rezultat un mozaic normal/trizomie, cu păstrarea ambelor linii sau numai a celei anormale.

Aspecte clinice. Copiii cu sindrom Down se nasc ceva mai devreme decît copiii citogenetic normali (cu 7—10 zile) şi au o greutate mai mică : 2 920 g băieţii (faţă de 3 570 g băieţii normali) şi 3 060 g fetele (faţă de 3 440 fetele din seria normală).

Creşterea continuă lent, cu un ritm însă diferit de cel obişnuit. După o creştere accelerată între naştere şi 2 ani, ritmul încetineşte pînă la vîrsta de 6 ani, cînd se accelerează din nou pînă la 12 ani, după care diminuă din nou. Adulţii au o înălţime semnificativ mai mică decît populaţia generală : între 135 şi 170 cm bărbaţii şi între 127 şi 158 cm femeile.

Sindromul se distinge printr-un spectru atît de caracteristic de malformaţii încît diagnosticul se pune imediat după naştere. Este interesant că similitudinile dintre copiii cu trizomie 21 sînt atît de mari încît atenuează chiar şi particularităţile dintre rase.

Capul este mic, brahicefal, cu occipital aplatizat. Fruntea este dreaptă, normal bombată. Suturile sînt larg deschise. Faţa este rotundă (fig. 88). Nasul este scurt, cu nările largi şi rădăcina aplatizată.

Fantele palpebrale sînt oblice în sus şi în afară. În colţul intern este prezent constant un epicantus, care lasă impresia de hipertelorism. Aşa cum remarcau Lejeune şi colab. (1965), distanţele intercarunculare şi interpupilare sînt normale. Roentgenogramele arată dimpotrivă o diminuare a distanţei interorbitare. Pe iris se văd petele lui Brushfield, remarcate de-

Scanned with OKEN Scanner

altminteri, rareori, şi la copii normali. Printre copiii trecuţi de 10 ani, cataracta este o tulburare comună.

Urechile sînt mici, cu helix larg şi lobuli de dimensiuni reduse sau absenţi.

Gura este mică şi deschisă. Limba este mare, îngroşată, cu brazde adînci (limbă plicaturată sau scrotală).

Palatul este strimt. Fanta palatină este rară, dar oricum mult mai frecventă decît în populaţia generală : 1,4% faţă de 0,14%. Cercetînd 285

Fig. 88. — Copil cu sindrom Down.

de copii cu palatoschizis şi buză de iepure, Mac Mahon şi Mc Keown (1953) au găsit 4 copii cu trizomie 21 (o frecvenţă de 8 ori mai mare decît cea găsită printre copii fără acest sindrom).

Anomaliile dentare sînt numeroase : microdenţie, diasteme largi, defecte de smalţ, absenţa lateralilor permanenţi.

Tulburările psihomotorii. Înapoierea mentală este constantă şi profundă. Coeficientul de inteligenţă variază între 15 şi 70, în medie 50. Excepţional de rar este mai mare.

La naştere, copilul este apatic. Mai tîrziu devine afectuos şi temător. După o perioadă de instabilitate, între 6 şi 8 ani, comportamentul se modifică, copilul devine încăpăţînat şi uneori chiar agresiv. Vorbitul rămîne întotdeauna rudimentar, iar scrisul imposibil sau extrem de dificil. Memoria este însă bună.

Hipotonia musculară este una dintre caracteristicile sindromului. Copilul va fi un dependent social, dar în condiţii bune va fi capabil să facă munci simple, bazate într-o largă măsură pe reflexe.

Studiul anatomo-histologic al creierului a adus puţine date concludente. Absenţa unei imagini neuropatologice caracteristice nu trebuie să ne surprindă, deoarece în toate sindroamele cromozomiale există o importantă variabilitate individuală. În multe cazuri, leziunile sînt difuze,

Scanned with OKEN Scanner

şi necaracteristice. Creierul, după Hilliard şi Kirman (1965), este rotund cu hipoplazia lobilor frontali şi a cerebelului. Numărul celulelor corticale este variabil. La adulţi, leziunile se agravează şi devin similare celor întîlnite în demenţa presenilă sau senilă.

Malformaţiile scheletice sînt destul de reduse şi deseori privesc doar extremităţile şi craniul. Craniul este rotund, cu baza scurtă, consecutiv unei tulburări de creştere a sincondrozei sfenooccipitale. Dimensiunile sinusurilor frontal şi maxilar sînt reduse. Mai semnificative sînt malformaţiile mîinilor, care sînt scurte şi late, cu degete scurte, îndeosebi primul şi al cincilea; restul au de multe ori aceeaşi lungime. Clinodactilia este obişnuită. Sporadic s-au descris poli- şi sindactilie. Piciorul este de asemenea scurt şi mic. Între primul şi al doilea deget se formează un spaţiu neobişnuit de mare. Cea mai mare parte a nou-născuţilor au articulaţii hiperextensibile, anomalie care se reduce în timp.

Examenul radiologic este indispensabil. Informaţiile pe care le aduce sînt atît de valoroase încît Pfeiffer (1968 b) afirma că pot asigura un diagnostic corect în 80% dintre cazuri.

Dintre anomaliile frecvente observate citäm : formarea defectuoasă a sinusurilor frontal şi nazal, persistenţa şi dehiscenţa suturilor craniene, uneori pînă la 12—14 ani, absenţa unei perechi de coaste, scurtarea diametrului craniocaudal al bazinului, micşorarea unghiurilor acetabulare, hipoplazia falangei mi locii a degetului 5.

Malformaţiile cardiace, conform datelor din literatură, apar la 15—70% dintre copii. În ordinea frecvenţei sînt : persistenţa canalului arterial, comunicare interventriculară, canal atrio-ventricular comun, anomalii valvulare, tetralogia lui Fallot, transpoziţia vaselor mari. Jumătate dintre copii au o singură malformaţie. Aceste malformaţii constituie una dintre cauzele majore ale mortalităţii copiilor mici, pînă la 3 ani. Implicit, frecvenţa lor scade printre copii mai mari.

Malformaţiile tractului gastro-intestinal sînt destul de multe. Predomină atreziile esofagiene şi duodenale, stenozele pilorice şi stricturile duodenale. În serii selecţionate constituite din bolnavi cu stenoză duodenală, 1/3 aveau trizomie 21, iar cîţiva aveau şi atrezii multiple ale jejunului sau ale anusului. Emanuel şi colab. (1965) au subliniat prezenţa bolii lui Hirschprung printre copii cu trizomie 21, care, deşi nu este prea frecventă, apare semnificativ mai des decît în populaţia generală. Moore şi Lawrence (1952) au remarcat că 1% dintre copiii cu malformaţii ale rectului şi anusului au trizomie 21. Anomaliile renale sînt rare.

Gonadele. Bărbaţii sînt constant sterili. Examenele histologice au pus în evidenţă leziuni importante ale tubilor seminiferi. În lumen s-au observat spermatogonii, rare spermatocite şi spermatide şi foarte rari spermatozoizi (Finch şi colab., 1966).

Ovarul prezintă leziuni mult mai puţin importante, iar deseori pare normal. Menopauza se instalează timpuriu.

Tulburările endocrine sînt puţine. Cea mai frecventă este guşa, care pare să apară mai des printre femei. Copiii cu acest sindrom — fraţii, surorile şi mamele lor — prezintă mult mai des decît seriile de control anticorpi antitiroidieni. În familiile aceloraşi copii şi la ei înşişi apare în cantităţi semnificativ mai mari decît la normali o proteină iodată serică care nu poate fi extrasă prin butanol. Anomalia biochimică este însă con-

Scanned with OKEN Scanner

diţionată genetic aşa încît nu are nici o relaţie directă cu trizomia 21. Nu este cert nici dacă glanda tiroidă la copiii cu această trizomie are un volum mai mic decît la copiii normali şi nici dacă apar sau nu modificări histologice. Insuficienţa suprarenală este bănuită de cîteva decenii, dar a fost observată doar în cîteva cazuri. S-au mai descris reduceri numerice ale insulelor lui Langerhans.

Tulburări cutanate. La copiii mici nu apar leziuni, dar la cei mai mari pielea este uscată şi aspră. În timp apar acrocianoză, ihtioză sau cheratoză. În încheiere iată lista celor mai frecvente anomalii.

Frecvenţa semnelor clinice la 263 de copii cu trizomie 21 (după Greyerz şi Gloor, 1969):

Palat îngust	95,4
Macroglosie	95,0
Palat înalt	95,0
Ochi oblici	94,6
Hipotonie	91,9
Limbă bifurcată	90,8
Mîini scurte şi late	89,6
Articulaţii laxe	85,7
Epicantus	82,8
Rădăcina nasului aplatizată	77,8
Anomalii ale urechii drepte	73,5
Anomalii ale urechii stîngi	72,7
Degetul mic stîng scurt	69,0
Gură deschisă	66,7
Degetul mic drept scurt	65,5
Anomalii dentare ale maxilarului	62,3
Anomalii dentare ale mandibulei	62,6
Degetul mic stîng curbat	50,6
Degetul mic drept curbat	47,5
Defect cardiac	34,0

Dintre malformaţiile descrise, Oster (1953) consideră caracteristice următoarele zece: 1) creastă simiană, 2) degetul 5 scurt, clinodactilie, 3) mînă scurtă şi lată, 4) articulaţii laxe, 5) muşchii urechii displazici, 6) fantă palpebrală oblică, 7) limbă plicaturată, 8) anomalii dentare, 9) palat îngust şi înalt, 10) brahicefalie. La acestea se adaugă înapoierea mentală.

Cu excepţia limbii plicaturate, care nu este prezentă la nou-născuţi, simptomele sînt dependente de vîrstă. Copiii cu trizomie 21 au în medie 7 simptome, în timp ce copii normali au numai două.

Dermatoglifele au modificări atît de caracteristice încît în aproximativ 95% dintre cazuri pot asigura un diagnostic cert (fig. 89). Imensa majoritate a copiilor cu trizomie 21 au în mijlocul palmei o singură linie, linia simiană, prezentă dealtfel într-un procent mic şi la persoanele normale. Pe degetul 5 apare o singură linie de flexiune, în loc de două. Triradiusul t este situată aproape de mijlocul palmei. Mongoloizii au o mare frecvenţă de laţuri ulnare pe degete. După Uchida (1968), 50—60% dintre copii au 9—10 asemenea formaţiuni pe degete.

Scanned with OKEN Scanner

În regiunea halucală a plantelor se observă : creşterea frecvenţei arcurilor tibiale şi a laţurilor distale.

Tulburări hematologice. Deşi numărul de leucocite rămîne constant, numărul de neutrofile polimorfonucleare creşte, iar al limfocitelor scade. În acelaşi timp se constată o tendinţă de segmentare incompletă a nucleilor neutrofilelor polimorfonucleare, o deviere spre stînga a formulei lui

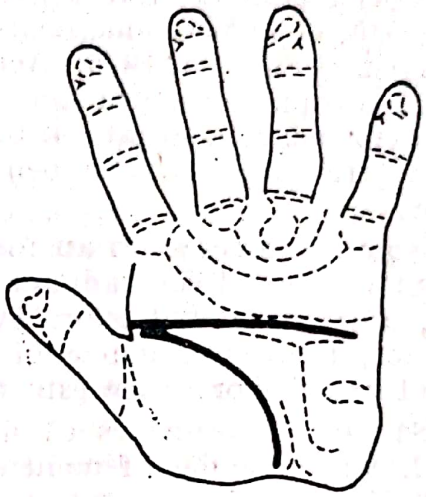


Fig. 89. — Pliurile palmare şi dermatoglifele în sindromul Down : pliu transvers unic, triradius medio-palmar (t''), buclă cubitală hipotenară (după Dutrillaux şi Lejeune, 1972).

Arneth. Leucocitele acestor copii au o capacitate bactericidă redusă. Este un fapt binecunoscut că leucemia apare mult mai frecvent printre copii cu trizomie 21 decît în populaţia generală ; adulţii cu acelaşi sindrom au şi un risc crescut de a face leucemie.

Sumarizînd datele cunoscute pînă în 1970, Miller conchide că un copil de 10 ani cu trizomie 21 are un risc de cel puţin 18 ori mai mare de a face leucemie decît un copil citogenetic normal. Aproape întotdeauna leucemia este acută. 70% dintre copii au leucemie limfoblastică şi 30% leucemie mieloblastică ; ultima ar fi mai frecventă printre copiii mari şi adolescenţi, iar prima printre nou-născuţi.

Într-o sinteză consacrată relaţiei dintre trizomia 21 şi leucemie, Rosner şi colab. (1972) atrăgeau atenţia asupra leucemiilor tranziente ale nou-născuţilor. Se presupune că tulburarea hematologică ar fi expresia unui defect de producere sau maturare a granulocitelor. De cele mai multe ori, modificările hematologice dispar, dar uneori au loc reşute cu evoluţii fatale rapide.

Modificări biochimice. Jerome şi colab. (1960) au sugerat existenţa unei tulburări în metabolismul triptofanului. După administrarea acestui aminoacid excreţia urinară de acizi xanturenic, indolacetic şi 5-hidroxi-indolacetic scade. S-a presupus că fenomenul ar fi rezultatul diminuării absorbţiei intestinale a triptofanului. De asemenea scade nivelul serotoninei serice.

Creşte însă, activitatea unui număr de enzime leucocitare : galactozo-1-fosfat-uridil-transferaza, fosfataza acidă, fosfataza alcalină şi glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza, precum şi activitatea unor enzime eritrocitare : fosfohexochinaza. Nivelul unora dintre ele este cu 50% mai mare

decît cel întîlnit la indivizii citogenetic normali. Iniţial s-a crezut că modificările observate sînt consecinţa triplicării genelor care le condiţionează. Explicaţia este improbabilă, deoarece cel puţin una dintre ele, cea care controlează sinteza glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei, este situată pe cromozomul X, şi deoarece creşterea activităţii enzimelor are loc în anumite celule şi este absentă în altele. Pentru a lămuri aceste fapte s-au avansat alte ipoteze : o accentuare a activităţii enzimatice, o diminuare a degradării enzimelor sau o creştere a producţiei lor, dar nici una dintre ele n-a fost confirmată. O singură modificare este certă, aceea a superoxid-dismutazei (Prişcu şi Sichitiu, 1975). Activitatea enzimei este : 1,5 la copiii trizomici şi 1 la copiii normali. Ulterior s-a demonstrat că gena care controlează sinteza enzimei este situată în banda q22.1 (Sinet şi colab., 1976). Dealtminteri, triplicarea acestei benzi explică şi apariţia fenotipului caracteristic.

Numeroase cercetări au fost consacrate proteinelor serice. Rezultatele sînt în general contradictorii. Este certă doar creşterea, paralel cu vîrsta, a gammaglobulinelor. Foarte probabil creşterea este rezultatul infecţiilor, frecvente, îndeosebi printre copiii instituţionalizaţi. Nivelul total al proteinelor serice este normal.

Se pare de asemenea că şi nivelul acidului uric este superior celui normal. Nu se ştie dacă fenomenul este rezultatul creşterii sintezei sau al diminuării excreţiei urinare.

S-au efectuat numeroase alte studii asupra metabolismului. Ebadi şi Kugel (1970) au remarcat existenţa unei tulburări în absorbţia şi excreţia acidului acetilsalicilic.

În sfîrşit, Priest (1960) a subliniat răspunsul neobişnuit de puternic al acestor copii la atropină.

Aspectul clinic în mozaicuri. Aproximativ 2—3% din totalul copiilor cu trizomie 21 au un mozaic în care una dintre linii este normală, iar cealaltă trizomică. În populaţia generală, în medie 1/32 000 este purtătorul unui mozaic (Richard, 1969).

Teoretic ar trebui să existe o corelaţie între frecvenţa celulelor normale şi intensitatea tulburărilor clinice. Cu cît numărul celulelor cu complement cromozomial normal ar fi mai mare cu atît tulburările clinice ar trebui să fie mai reduse. În 1961 s-a raportat însă un copil cu inteligenţă normală şi cîteva semne de trizomie 21.

Ulterior s-au publicat numeroase cazuri care ne permit să conturăm aspectul clinic al acestei forme citogenetice. Se pare că există o relaţie între frecvenţa celulelor anormale şi dezvoltarea inteligenţei. Coeficientul de inteligenţă oscilează în limite normale cînd predomină net celulele normale. Este imposibil să se precizeze însă peste ce prag psihicul se dezvoltă normal. Nu toţi autorii sînt de acord cu această observaţie. Kohn şi Tayasi (1970) afirmau că nu există nici o deosebire între copiii cu mozaicuri şi cei fără. Mai mult, coeficientul de inteligenţă cel mai ridicat a fost observat la copiii fără mozaicuri.

În interpretarea datelor trebuie să se ţină seama de două elemente : copiii crescuţi acasă au un coeficient superior celor internaţi în clinici speciale ; coeficientul de inteligenţă scade paralel cu vîrsta.

Scanned with OKEN Scanner

La fel de dificilă este stabilirea unei relaţii între existenţa mozaicului şi intensitatea malformaţiilor. Datele din literatură sînt divergente. Diversitatea concluziilor este uşor de explicat. Mai întîi, pentru că structura cromozomială s-a studiat aproape întotdeauna doar în limfocite şi nu este exclus ca valorile găsite în sîngele periferic să nu fie regăsite în alte ţesuturi. Apoi, numărul de cazuri studiat pînă acum nu este suficient de mare (Grosse şi colab., 1971). Ţinînd seama de aceste rezerve şi de faptul că există o remarcabilă variabilitate clinică, în cazul copiilor cu o singură linie trizomică se poate admite că bolnavii cu mozaicuri au mai puţine malformaţii majore. După Kohn, în mozaicuri ar fi mai rare : macroglosia, dismorfia urechilor, cardiopatiile, linia simiană. De asemenea, unele enzime : fosfataza alcalină leucocitară şi fosfofructochinaza eritrocitară se pare că au valori intermediare între normali şi copii cu trizomie 21.

În această categorie nu au fost incluşi părinţii cu mozaicuri care nasc copii cu trizomie 21, deoarece ei au rareori manifestări sugestive.

Evoluţie. Media de viaţă este mică : 16 ani (Collmann şi Stoller, 1963). 30% dintre ei mor în primele luni, 53% la sfîrşitul primului an şi restul după 10 ani.

Speranţa de viaţă creşte pînă la 22,4 ani pentru copiii care au ajuns la vîrsta de 1 an şi pînă la 26,7 ani pentru cei care au supravieţuit pînă la 9 ani. Creşterea este lentă. Hipotrofia staturo-ponderală este importantă. În timp, unele semne clinice se atenuează : frecvenţa epicantusului, hiperextensibilitatea articulaţiilor şi hipotonia musculară. De asemenea, o parte dintre bolnavi nu mai ţin gura întredeschisă.

Pubertatea se instalează normal. Aşa cum remarcam, leziunile ovariene sînt rare, fapt care explică fertilitatea femeilor cu trizomie 21. Pînă acum au fost descrise cel puţin 20 de bolnave fertile. Bărbaţii însă sînt întotdeauna sterili.

Paralel cu modificările somatice, coeficientul de inteligenţă se deteriorează constant. Valorile găsite în primul an nu sînt concludente. De multe ori copiii de 1 an au coeficient de inteligenţă satisfăcător : 75—80. Foarte curînd el începe să scadă şi poate ajunge pînă la 50 sau chiar mai puţin. Aşa cum observau Lejeune şi colab. (1965), toate funcţiile intelectuale sînt atinse.

Diagnosticul se pune pe baza datelor clinice şi în marea majoritate a cazurilor este corect. Numărul observaţiilor infirmate citogenetic este condiţionat de criteriile clinice utilizate, de experienţa medicului etc.

De obicei sînt consideraţi mongoloizi copiii cu malformaţii apropiate de cele întîlnite în trizomia 21. La examenul citogenetic se vede că ei sînt purtătorii altor anomalii cromozomiale : cromozom 18 în formă de inel sau XXX, ca în seria lui Borgaonkar şi colab. (1971 b), sau sînt encefalopaţi cu cariotip normal. Diagnosticul de certitudine este necesar pentru profilaxie. Riscul de a avea un copil cu trizomie 21 este în general mic, dar riscul de a avea un al doilea copil encefalopat, în ipoteza în care tulburarea este condiţionată de o mutaţie recesivă, este foarte mare.

Profilaxia, în condiţiile actuale, este o problemă de maximă actualitate şi presupune adoptarea unor măsuri care să reducă frecvenţa cazurilor sporadice şi familiale. Aceasta înseamnă în primul rînd o educaţie genetică a mamelor, care trebuie să ştie că riscul de a avea un copil cu trizomie 21 creşte paralel cu vîrsta. Dacă riscul este neglijabil pentru mamele

Scanned with OKEN Scanner

tinere sau relativ tinere, devine aproape inacceptabil pentru mamele trecute de 40 de ani. Vîrsta tatălui nu are nici o importanţă. Se vor evita toate iradierile inutile. Nu se ştie însă dacă riscul scade după un anumit timp de la ultima investigare sau ultimul tratament radiologic.

Problemele cele mai numeroase le pune sindromul Down familial. Din fericire aceste cazuri sînt rare. Giraud şi Mattei (1975) au observat că numai 1,53% din familii aveau 2 copii afectaţi. Deşi riscul recurenţei pare mic, el trebuie totuşi stabilit. Ca atare vor fi investigaţi citogenetic părinţii. Rezultă una din următoarele patru posibilităţi: 1) părinţii normali; 2) unul dintre părinţi este purtătorul unei translocaţii; 3) unul dintre părinţi are un mozaic 46/47, +21; 4) unul dintre părinţi este afectat.

1) Prima posibilitate este cea mai frecventă. În asemenea circumstanţe, riscul este în funcţie de vîrsta mamei, dar se pare că el creşte chiar la mamele tinere. S-a apreciat că o femeie tînără care a născut un copil cu trizomie 21 are un risc de 1—2% de a avea încă un copil cu acelaşi sindrom (tabelul nr. 14).

Tabelul nr. 14

Riscul naşterii unui copil cu sindrom Down în funcţie de vîrsta mamei (după Miller-Dill, 1965)

Vîrsta maternă	Riscul %	Riscul recurenţei %
15—19	0,05	2,5—3,0
20—24	0,06	0
25—29	0,07	0,5
30—34	0,12	0
35—39	0,38	1,0—2,0
40—44	1,07	0
45—	1,86	0

2) În cazul în care unul dintre părinţi este purtătorul unei translocaţii, aceasta poate fi întîlnită şi la alte rude ale probandului (tabelul nr. 15).

Tabelul nr. 15

Frecvenţa translocaţiilor în sindromul Down familial (după Mikkelsen, 1966)

Sindrom Down familial		Translocaţii			
Grad de rudenie	Nr. familii	Nr. familii	%	Forme moştenite	Forme sporadice
Fraţi	61	14	22,9	14	0
Veri	26	4	15,3	3	1
Rude îndepărtate	36	3	8,3	0	3

De cele mai multe ori translocaţia este întîlnită la fraţii sau surorile copilului afectat. Descoperirea unei translocaţii impune necesitatea de a se studia şi fraţii şi surorile copilului anormal. Fiecare purtător poate avea copii fenotipic sănătoşi sau bolnavi.

Scanned with OKEN Scanner

Riscul este condiţionat de tipul translocaţiei. În mod obişnuit unul dintre părinţi, de obicei mama, este purtătorul unei translocaţii D/21 sau 21/22, ambele translocaţii echilibrate, deoarece tot materialul genetic este păstrat. Numărul de cromozomi însă se modifică. În ambele tipuri de translocaţie există numai 45 de cromozomi, aparent. Translocaţiile echilibrate sînt relativ rare în populaţia generală. Dintre tipurile care ne

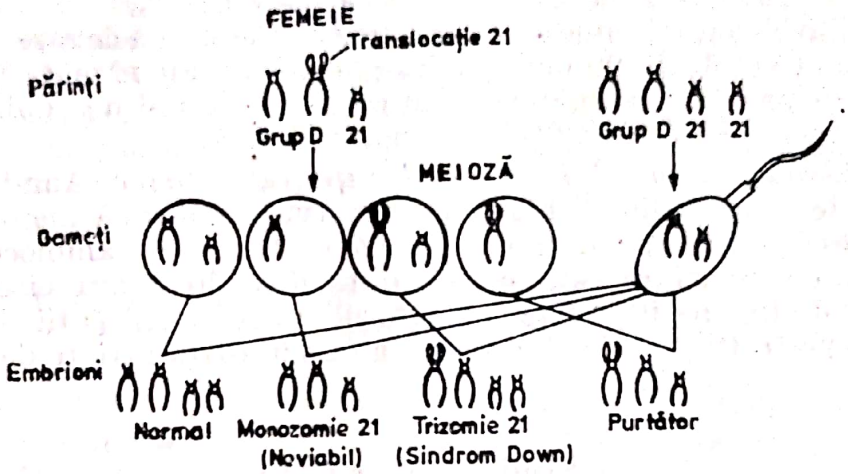


Fig. 90. — Tipurile de descendenţi rezultaţi din uniunea unei purtătoare D/G cu un bărbat citogenetic normal.

interesează, D/G are o frecvenţă de $0{,}3‰-0{,}16‰$ (Cohen, 1971; Jacobs, 1970), incluzînd atît translocaţiile D/21, cît şi D/22; primele par să fie de două ori mai numeroase decît ultimele. În cursul gametogenezei se formează 2 gameţi echilibraţi şi 2 neechilibraţi, care dau prin fecundaţie 4 tipuri de zigoţi. Deoarece unul este letal, monozomia 21, se vor naşte numai 3 feluri de copii: normal, purtător, cu sindrom (prin translocaţie). Teoretic, o mamă cu translocaţie D/21 are un risc de 33% de a avea urmaşi afectaţi (fig. 90).

Faptele nu confirmă însă aşteptările teoretice. Hamerton (1968 b), studiind citogenetic 213 cazuri, a observat că în cazul în care unul dintre părinţi era purtătorul unei translocaţii echilibrate D/G riscul recurenţei era mai mic decît riscul aşteptat (tabelul nr. 16).

Tabelul nr. 16

Descendenţa părinţilor cu translocaţii echilibrate D/G (după Hamerton, 1968)

Purtătorul translocaţiei	Copii normali	Cu translocaţie echilibrată	Cu translocaţie neechilibrată	Total
Mama	45	37	10(10,9%)	92
Tatăl	33	50	2 (2,4%)	85
Neprecizat	7	28	1	36

În tipul de translocaţii 21/22, riscul teoretic este similar celui menţionat la translocaţia D/21. Translocaţia 21/22 este aproape întotdeauna sporadică, deoarece purtătorul este constant afectat şi în acest caz nu este justificată cercetarea citogenetică a părinţilor.

Scanned with OKEN Scanner

3) În cazuri aparent rare, copiii cu trizomie 21 provin din părinți cu mozaicuri 46/47, +21. S-a presupus că cel puțin 10% dintre mame și 15% dintre tații aceloraşi copii au un mozaic, dar nu este întotdeauna descoperit. Într-una din observații era absent în sîngele periferic, dar era prezent în culturile din piele și gonade. Dacă unul dintre părinți are un mozaic, riscul de a naște un copil cu trizomie 21 este foarte mare, între 1/6 și 1/20 (riscul teoretic este mult mai mare : 50%).

4) Mamele cu trizomie 21 constituie cazuri extrem de rare. Pînă acum s-au raportat cel puțin 20 de femei afectate, care au născut. Teoretic ele ar trebui să nască un număr egal de copii normali și de copii trizomici. Ele au născut însă mai mulți copii normali (2/3).

Detectarea sindromului în cursul vieții intrauterine. Amniocenteza și culturile de celule din lichidul extras tind să devină metode curente pentru descoperirea sindromului *in utero*. Deoarece amniocenteza nu este lipsită de riscuri, ea este recomandată doar în cîteva circumstanțe : cînd unul dintre părinți este purtătorul unei translocații D/G; cînd mama are peste 40 de ani : cînd mama a fost iradiată înainte de concepție.

Sindromul r (21)

În 1964, Lejeune și colaboratorii au raportat un copil cu malformații multiple care avea un cromozom 21 în formă de inel. Deoarece malformațiile existente erau diametral opuse celor întîlnite în sindromul de trizomie 21, sindromul se mai numește și „antimongolism".

Numărul cazurilor publicate pînă acum este foarte mic — ceva mai mult de 20. Este interesant că anomalia cromozomială nu a fost descoperită printre embrionii avortați spontan.

Citogenetică. Aproape toate observațiile relatate pînă acum sînt anterioare descoperirii metodelor de bandare. Deoarece aceeași anomalie cromozomială a fost întîlnită și la copii cu alte tulburări, sistematizarea materialului este foarte grea. Informațiile cele mai sigure le-a adus bandarea cromozomială. Descrierea de față se bazează în mare parte pe cazurile cert diagnosticate (Rethoré, 1977).

Se pare că anomalia cromozomială apare la fel de frecvent la ambele sexe.

Aspecte clinice. Deși termenul de „antimongolism" sugerează o opoziție totală a tipurilor de malformații — față de sindromul Down — în realitate opoziția se reduce la un număr relativ redus de caractere.

Trizomia 21	r(21)
hipotonie musculară	hipertonie musculară.
fante palpebrale oblice în sus și în afară	fante palpebrale oblice în jos și în afară
petele lui Brushfield	persistența membranei pupilare
urechi mici	urechi mari, cu conducte auditive externe largi
rădăcina nasului aplatizată	nas proeminent

Scanned with OKEN Scanner

Tabloul clinic este destul de polimorf. Copiii au o microcefalie marcată în aproape toate cazurile. Masivul facial nu prezintă malformaţii caracteristice; alături de rădăcina nasului proeminentă, de fanta antimongoloidă şi de urechile largi sau jos inserate a mai fost remarcată doar forma anormală a palatului, înalt şi arcuit — dar aceasta este o malformaţie extrem de comună — precum şi existenţa sporadică a fantei palatine.

Înapoierea mentală este marcată. Dezvoltarea motorie este lentă.

Malformaţiile scheletice sînt constante — existenţa celei de a 13-a coaste, modificarea unghiurilor acetabulare şi iliace.

Malformaţiile viscerale. În puţinele cazuri raportate s-a semnalat existenţa malformaţiilor cardiovasculare — comunicare interventriculară, coarctaţia aortei — şi a celor digestive — stenoză pilorică, care explică vomismentele care apar imediat după naştere, mezenter comun, hernie inghinală.

Leziuni dermatologice. Unghiile sînt anormale.

Aparatul genital. Despre structura gonadelor nu se ştie nimic. S-a remarcat prezenţa criptorhidiei şi a hipospadiasului.

Dermatoglifele nu se deosebesc de cele ale populaţiei generale.

Investigaţiile biologice au adus informaţii importante. S-a notat astfel existenţa modificărilor sanguine: trombocitopenie, eozinofilie, hipogammaglobulinemie, scăderea inconstantă a fosfatazei alcaline.

Evoluţia este gravă.

Sindromul de monozomie proximală 21

Sindromul cu acest nume se distinge prin pierderea braţelor mici, a centromerului şi a porţiunii proximale a braţelor lungi. Zona q22, singura păstrată, este translocată pe un alt cromozom (Rethoré, 1977).

Aberaţia cromozomială poate fi rezultatul unei translocaţii parentale sau al unei translocaţii *de novo.*

Aspecte clinice. Copiii cu acest sindrom prezintă malformaţii puţine şi necaracteristice. La naştere au, în medie, 2 300 g. Dismorfia craniană este moderată — aplatizarea rădăcinii nasului, — brazda nazogenică este însă adîncă — implantarea joasă a urechilor. Înapoierea mentală este importantă.

Poziţia degetelor poate sugera diagnosticul: indicele şi inelarul se suprapun peste degetul mijlociu, poziţie similară celei observate în trizomia 18.

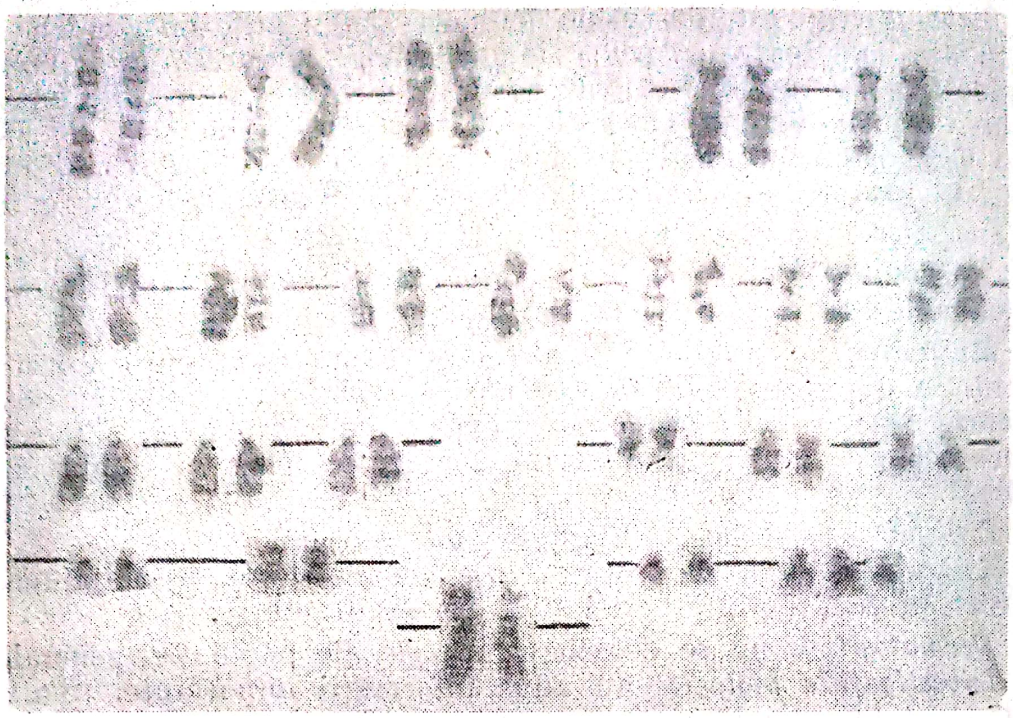
Malformaţiile scheletice sînt variate: luxaţie congenitală de şold, aplazia radiusului, vertebre supranumerare.

Malformaţiile viscerale sînt şi ele frecvente. S-au notat anomalii cardiace, renale şi rar digestive.

Dermatoglifele nu prezintă particularităţi.

Media de viaţă este necunoscută.

Scanned with OKEN Scanner



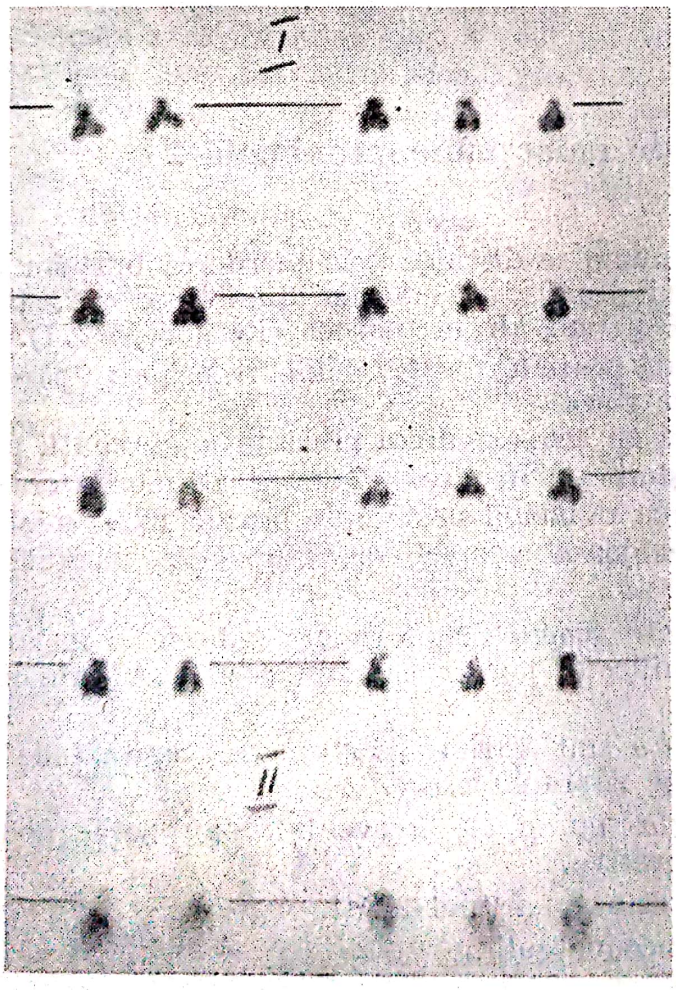


Fig. 91. — Trizomie 22.

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul de trizomie 22

Existenţa unui sindrom 22 a fost sugerată de Uchida şi colab. (1968) şi de Chaudhuri şi colab. (1968) pe baza a cîtorva zeci de cazuri de trizomie G nemongoloidă. După ce cîţiva ani realitatea lui a fost contestată, cercetările făcute cu metodele de bandare i-au confirmat existenţa.

Frecvenţa sindromului este necunoscută.

Incidenţa non-disjuncţiei este la fel de mare ca în cazul perechii 21 (1,7 % dintre embrionii avortaţi spontan au o trizomie 22, la fel de mare, ca cea a embrionilor cu trizomie 21. Dar cea mai mare parte a embrionilor cu un cromozom 22 în plus sînt eliminaţi curînd după fecundare (Creasy şi Crolla, 1974).

Citogenetică. În toate cazurile raportate s-a găsit un cromozom 22 liber (fig. 91).

Factorii care favorizează accidentul cromozomial. Ca şi în cazul trizomiei 21, non-disjuncţia este favorizată de vîrsta mamei. Vîrsta medie a mamelor este semnificativ mai mare decît vîrsta medie a seriei martor — 26,4 ani.

Aspecte clinice. Se pare că o serie de malformaţii craniofaciale ar fi comune majorităţii copiilor cu această anomalie : microcefalie, fantă antimongoloidă, epicantus, nas proeminent „de pasăre", urechi mari anormale, jos inserate, fantă palatină, micrognaţie. Hipotrofia staturală şi înapoierea mentală nu lipsesc din nici o observaţie (fig. 92).

Malformaţiile osoase sînt destul de rare : proces xifoid bifid, cubitus valgus, luxaţie congenitală de şold, picior strîmb congenital.

Malformaţiile cardiace au fost descoperite frecvent. Cea mai des citată este comunicaţia interauriculară, urmată de stenoză pulmonară sau malpoziţii ale venei cave superioare.

Starea gonadelor a fost menţionată într-un singur caz, o fetiţă studiată de Koulischer şi Perrier (1962) care nu avea un ovar. Organele genitale externe sînt normale. Numai Sparkes şi colab. (1966) au descris o bolnavă cu o implantaţie vicioasă a vaginului.

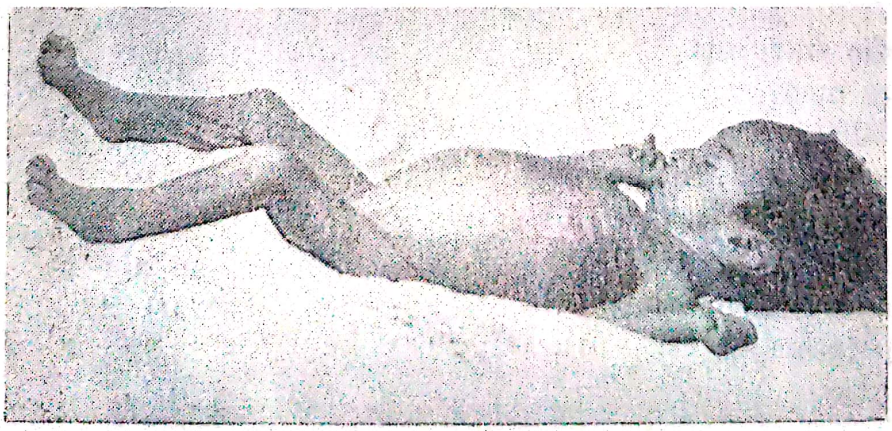
Frecvenţa anomaliilor din sindromul de trizomie 22:

Hipotrofie staturală	24/24
Întîrziere mentală	24/24
Microcefalie	17/22
Arcuri supraorbitare puternice	14/18
Hipertelorism	20/20
Fante palpebrale antimongoloide	20/20
Strabism convergent	11/14
Fantă palatină	18/22
Micrognaţie	20/23

Scanned with OKEN Scanner

Urechi jos inserate şi rotate	16/22
Apendici cutanaţi preauriculari	13/18
Antehelix proeminent	14/18
Deformaţii ale extremităţilor superioare	17/20
Luxaţie congenitală de şold	10/13
Deformaţii ale extremităţilor inferioare	9/12
Malformaţii congenitale de cord	16/23
Malformaţii de tract urogenital	9/18

Fig. 92. — Copil cu trizomie 22.



Scanned with OKEN Scanner

Dermatoglifele sînt normale sau prezintă modificări reduse — imaturitatea crestelor din regiunea hipotenară.

Aspecte familiale. Din motive necunoscute, cel puţin un sfert dintre mamele care au născut copii cu trizomie 22 au un mozaic normal — trizomie 22. Clinic însă, nu prezintă nici o tulburare evidentă (Duca şi colab., 1977).

În concluzie, sindromul de trizomie 22 pare mai frecvent decît se presupune. Dacă numărul de observaţii este mic, el se datoreşte faptului că mulţi dintre copiii cu malformaţii reduse nu sînt investigaţi citogenetic.

Odată descoperit un caz se impune studiul citogenetic al tuturor membrilor familiei, deoarece cromozomul 22 este prezent ca marker la mamă (clinic indemnă), precum şi la alţi membri ai familiei (Emanuel şi colab., 1976).

Sindromul r (22)

Sindromul este o realitate demonstrată recent. Pînă la introducerea tehnicilor de bandare orice cromozom în formă de inel întîlnit la copii cu malformaţii diferite de cele observate în sindromul r(21) era atribuit perechii 22. Pentru descrierea de faţă vom folosi îndeosebi informaţiile noi.

După Warren şi Rimoin (1970) şi Larget-Piet şi colab. (1974), anomalia cromozomială antrenează o serie de malformaţii sugestive.

Evoluţia intrauterină şi greutatea la naştere sînt normale. Creşterea este uneori întîrziată. Microcefalia atît de obişnuită în anomaliile autozomale este absentă. Faţa este rotundă. Uneori, urechile sînt anormale; hipertrofia antehelixului asociată sau nu cu diminuarea conturului tragusului. Fantele palpebrale sînt oblice în sus şi în afară. Epicantusul este constant. Rădăcina nasului este uşor aplatizată. Gura este mică. Lueta, caracteristic, este bifidă. Gîtul este scurt.

Malformaţiile scheletice sînt rare, sin- sau clinodactilie.

Diagnosticul poate fi facilitat şi de : hipotonia musculară, întîrzierea mentală şi palatul ogival, la care se adaugă micrognaţie şi tulburări de creştere.

Analizînd datele cunoscute pînă în 1975, Turc şi colab. concludeau că sindromul de monozomie parţială 22 este sugerat de un complex malformativ. Constant : hipotonie, epicantus, absenţa anomaliilor oculare, viscerale, scheletice şi biologice. Frecvent : sindactilia celui de-al doilea şi al treilea deget. Mai rar : ptoză, hipertelorism, clinodactilie şi bifiditatea luetei.

Rethoré şi colab. (1976) atrăgeau atenţia asupra aspectului ochilor. Copiii cu monozomie parţială 22 au fante palpebrale larg deschise, cu gene bogate care reamintesc ochii de căprioară.

Scanned with OKEN Scanner

Citogenetica avorturilor spontane

După Bierman şi colab. (1965), 23,7 % dintre embrioni sînt avortaţi şi aceasta pare să fie o estimare minimă. După Boué şi Boué (1970), procentul este mult mai mare (50 %). Ei sînt eliminaţi înainte de a 20-a săptămînă de gestaţie (tabelul nr. 17).

Tabelul nr. 17

Mortalitatea între ovulaţie şi începutul unei sarcini care poate fi recunoscută clinic (după Hertig, 1967)

Ovulaţie 100 oocite	→ Nefertilizate 15 oocite	●
↓		6—24 ore
Fertilizare 85 zigoţi	→ Eşecuri de implantare 10—15 zigoţi	
↓		6 zile
Implantare 70—75 blastocite implantate	→ Viitoarea perioadă menstruală 22—38 blastocite	
↓		12—16 zile
42 sarcini care pot fi recunoscute clinic		

Incertitudinile sînt generate de mai mulţi factori : de imposibilitatea de a se stabili frecvenţa reală a avorturilor precoce, care ar putea fi ridicată, şi de dificultatea de a se diferenţia avortul spontan de cel provocat. S-ar mai putea adăuga structura genetică diferită a populaţiilor studiate.

Deoarece 80 % dintre avorturile umane au loc în primul trimestru, studiul etiologic al avorturilor spontane devine o problemă prioritară.

Cercetări mai vechi sugerau că eliminarea embrionilor poate fi condiţionată de factori genetici şi mezologici, dar rolul lor era neclar. Este sigur însă, că majoritatea embrionilor avortaţi prezentau malformaţii majore. În 1943, Hertig şi Sheldow au studiat 1 000 de avorturi şi au constatat că în 61,7 % din cazuri existau anomalii evidente, incompatibile cu dezvoltarea. Frecvenţa anomaliilor este condiţionată de vîrsta embrionului. În 1967, Javert a analizat îndeosebi embrionii care au murit în primele trei săptămîni şi a constatat că 99 % erau anormali. Printre embrionii a căror evoluţie a încetat mai tîrziu, procentul este mai mic. Miller şi Poland (1970) au ajuns la concluzii asemănătoare : 88 % dintre produşii de concepţie eliminaţi în primele 5 săptămîni prezintă malformaţii. Procentul scade la 32 printre embrionii eliminaţi între săptămîna a 7-a şi a 12-a.

În cursul anilor au fost avansate nenumărate ipoteze asupra etiologiei avorturilor spontane, dar nici una nu se baza pe date certe. Prima explicaţie neîndoielnică a adus-o citogenetica. Din 1961 pînă acum s-au studiat cîteva mii de embrioni, cifră suficientă pentru a înţelege semnificaţia anomaliilor cromozomiale. Datele finale sînt numai parţial corecte,

Scanned with OKEN Scanner

deoarece în seriile investigate au fost incluse, inevitabil, şi avorturi provocate şi deoarece cele mai multe avorturi depăşeau două luni. S-ar putea, de asemenea, ca rezultatele să fie influenţate de structura genetică a populaţiei. Aceşti parametri explică diversitatea concluziilor. Astfel, în timp ce în seria lui Stenchever (1967) numai 8% dintre embrioni erau citogenetic anormali, în seria lui Szulman (1965), 64% aveau o anomalie cromozomială. Cele mai concludente cercetări le-au făcut Boué şi Boué (1973), care au studiat 1 457 de avorturi, urmărind — şi aceasta este un aspect esenţial — frecvenţa aberaţiilor cromozomiale în funcţie de dezvoltarea zigotului (tabelul nr. 18).

Tabelul nr. 18

Frecvenţa anomaliilor cromozomiale în funcţie de dezvoltarea zigotului (după Boué şi Boué, 1973)

Dezvoltarea zigotului (în săptămîni după concepţie)	Numărul de specimene studiat	Anomalii cromozomiale	
		număr	procent
2	23	18	78
3	374	258	69
4	203	125	61
5	139	85	61
6	302	211	70
7	56	27	48
8	36	8	23
9	42	6	
10	14	7	23
11	8	1	
12	8	3	

Valori similare au fost găsite în toate cercetările care au ţinut seama de vîrsta embrionului. De pildă, Thiede şi Metcalfe (1966) au arătat că 88% dintre embrionii sub 4 săptămîni sînt purtătorii unei anomalii cromozomiale, marea majoritate aberaţii numerice; numai în 3% existau anomalii structurale — translocaţii D/D, D/G, Dp +, Dq +, Gq +.

Şi, totuşi, aceste date sînt minimale. Se poate presupune, cu un mare coeficient de probabilitate, că frecvenţa reală a anomaliilor cromozomiale este mai mare. Studiile actuale nu ne permit decît decelarea unor modificări structurale grosolane. Bandarea va pune în evidenţă, sperăm, noi tipuri de aberaţii pe care cu metodele „clasice" nu le putem observa.

Cariotipul a fost rareori studiat în avorturile iminente rezolvate chirurgical. Ca atare, datele de care dispunem sînt încă neconcludente. Ikeuki şi colab. (1972) au cercetat 28 de asemenea cazuri şi numai în 3 dintre ele (11,5%) exista o anomalie cromozomială oarecare. Diferenţa, după părerea lui Ikeuki, se datoreşte felului în care s-au selecţionat seriile — avorturi spontane şi iminenţă de avort.

În avorturile terapeutice, incidenţa aberaţiilor cromozomiale este de 2—5% (Makino şi Sasaki, 1961; Sasaki şi colab., 1967), valoare superioară celei găsită printre nou-născuţi.

Scanned with OKEN Scanner

Se poate conchide astfel că cel puţin 95% dintre produşii de concepţie citogenetic anormali sînt eliminaţi (Rushton, 1968).

Teoretic ar trebui ca în avorturile spontane să apară toate tipurile de aberaţii cromozomiale. Observaţiile nu confirmă însă această presupunere (tabelul nr. 19).

Se poate conchide că monozomiile autozomale sînt excepţional de rare, fapt care sugerează că sînt letale în primele zile ale dezvoltării intrauterine. Surprinzător de frecventă este monozomia X (15—25% din totalul aberaţiilor), ceea ce explică frecvenţa inegală la naştere a copiilor 45,X şi 47,XXY. Teoretic, anomalia 45,X ar trebui să fie mai frecventă decît XXY (Bateman, 1962). Cu toate acestea, la naştere, fetele cu sindrom Turner sînt de 10 ori mai rare decît băieţii cu sindrom Klinefelter. Diferenţa este expresia mortalităţii inegale a embrionilor cu X şi XXY. Dintre embrionii 45,X, numai 2—3% ajung la termen, în timp ce 80% dintre embrionii XXY supravieţuiesc perioadei intrauterine. Produşii de concepţie care nu au nici un X sînt eliminaţi timpuriu.

Tabelul nr. 19

Frecvenţa anomaliilor cromozomiale observate în avorturile spontane (după Carr, 1970; Boué, 1973; Degenhardt, 1971)

Cariotip	Nr.	%
MONOZOMII		
X	190	17,7
45,—G	1	0,09
TRIZOMII		
A	15	1,4
B	7	0,6
C	94	8,8
D	125	11,6
E	196	18,3
F	8	0,8
G	105	9,8
Duble trizomii	20	1,8
TRIPLOIDII		
XXX	68	6,3
XXY	100	9,3
XYY	8	0,8
Mozaic 46/69	2	0,18
TETRAPLOIDII		
XXXX	32	2,9
XXYY	20	1,8
ANOMALII STRUCTURALE şi MOZAICISME	45	4,2
TOTAL	1 071	

Trizomiile autozomale sînt prezente în frecvenţe diferite — unele apar mai des C, D, E şi G, altele rar A, B şi F; ultimele sînt fie incompatibile cu fecundaţia, fie letale curînd după aceea.

Trizomiile gonozomiale XXX şi XXY sînt deosebit de frecvente. Faptul este oarecum neaşteptat, deoarece supravieţuitorii XXY prezintă tulburări relativ reduse, iar femeile XXX sînt deseori normale.

Durata dezvoltării embrionului şi durata gestaţiei

Prin durata gestaţiei se înţelege suma perioadei preconcepţionale (14 zile), a perioadei de dezvoltare a embrionului şi a perioadei de retenţie intrauterină a embrionului mort (tabelul nr. 20).

Durata dezvoltării embrionilor cu anomalii cromozomiale depinde de tipul aberaţiei. În tetraploidii — 3 săptămîni; în monozomii X — 6 săptămîni; în trizomii — în medie — 4 săptămîni (şi aici intervine tipul de cromozom suplimentar). În trizomiile A, B şi F, oul evoluează pînă

Scanned with OKEN Scanner

în săptămîna a 3-a; în trizomiile duble, evoluţia este şi mai scurtă; în trizomiile G se deosebesc două grupe — una în care dezvoltarea embrionului se opreşte timpuriu, în săptămînile 3—4, şi una cu evoluţie mai lungă, pînă în săptămîna a 10-a. S-ar putea ca cele două entităţi să fie condiţionate de trizomii distincte, 21 şi 22, imposibil de separat pe criterii pur morfologice. Triploidiile 69,XXX şi 69,XXY permit o evoluţie variabilă, între 3—4 şi 9 săptămîni. Embrionii cu triploidie 69,XYY nu se dezvoltă mai mult de o lună. În avorturile cu complement cromozomial normal, durata dezvoltării este de 5,33 săptămîni (Boué şi Boué, 1973).

Retenţia în uter a embrionilor citogenetic anormali variază între 6 şi 8 săptămîni, iar a celor morţi fără anomalii cromozomiale este de 6 săptămîni.

Tabelul nr. 20

Perioada de gestaţie a zigotului în funcţie de cariotip

Cariotip	Carr (1965)	Inhorn (1967)	Arakaki (1970)	Boué (1973)
Normal	13,2	—	10,0	11,52
45, X	10,1	10,7	10,0	12,05
Trizomii	9,3	9,0	9,8	10,84
Triploidii	10,5	12,9	12,7	13,64

Sex ratio. Foarte mult timp s-a crezut că sex ratio este direct proporţional cu vîrsta embrionului. Acest raport ar fi cu atît mai mare cu cît vîrsta embrionului ar fi mai mică. Ulterior, această concluzie a fost infirmată. Mikamo (1969), studiind cîteva sute de avorturi spontane şi provocate, conchide că în primele săptămîni, sex ratio este 63,6, apoi creşte rapid, ajungînd între săptămîna a 8-a şi a 10-a la 108,5. Printre embrionii mai mari de 100 mm raportul este 126,9. Scade ulterior şi la naştere este numai 107. Se pare că există o eliminare selectivă a produşilor de concepţie. Iniţial sînt eliminaţi preferenţial embrionii masculini, ulterior cei feminini.

Primele cercetări citogenetice au dus la rezultate oarecum similare. În avorturile din primul trimestru sex ratio este foarte coborît — 67 : 100. În medie, în avortul spontan, raportul între sexe este semnificativ mai mic decît la naştere — 83 : 100. Ulterior însă aceste concluzii nu au mai fost confirmate (Boué şi Boué, 1973). În seria lor sex ratio era condiţionat de structura citogenetică. Cînd embrionii aveau cariotip normal, sex ratio era 1, pe cînd în trizomiile autozomale şi în tetraploidii predomina sexul feminin. După părerea lor, contradicţia poate fi explicată prin studiul cromatinei sexuale — pe baza căruia şi-a formulat Mikamo concluziile— şi care nu dă întotdeauna rezultate certe. În celulele embrionilor maceraţi, de pildă formaţiunea pare să lipsească. Apoi, o parte dintre embrionii cromatin-negativ au cariotip 45,X.

Studiul embrionului şi al placentei

Cercetarea citogenetică sistematică a embrionilor avortaţi rămînă încă, cu puţine excepţii, un simplu deziderat. Existenţa unei anomalii cromozomiale poate fi însă uneori bănuită dacă se studiază embrionii eliminaţi sau placentele lor.

Scanned with OKEN Scanner

Roux (1970) a studiat cîteva zeci de embrioni cu anomalii cromozomiale cunoscute, încercînd că regăsească malformaţiile majore prezente la nou-născuţii cu aceeaşi aberaţie cromozomială sau să descopere malformaţiile caracteristice unor anomalii citogenetice care nu se întîlnesc niciodată printre copii. Concluziile pot fi acceptate doar cu justificate rezerve.

Se pare că pot fi recunoscute doar două aberaţii : trizomia C şi trizomia D. Prima se caracterizează prin hipoplazie cefalică ; moartea survine spre ziua a 31-a. În trizomia D apar dismorfii cefalice : buză de iepure mediană sau bilaterală cu palatoschizis, absenţa sau hipoplazia peretelui nazal, coloboma retiniană, anoftalmie, microftalmie şi leziuni cerebrale (ciclocefalie, absenţa bulbilor olfactivi).

Philippe şi Boué (1970) au subliniat importanţa placentei ca element orientativ. Ei au pornit de la premisa că placenta are o constituţie genetică identică cu a embrionului şi, ca atare, ar putea suferi remanieri sugestive, în cazul în care are o structură citogenetică anormală. Rezultatele au confirmat punctul de plecare. Pentru aceasta se studiază aspectul general al vilozităţilor şi extinderea reţelei vasculare alanto-corio-vilozitare, determinîndu-se stadiul de dezvoltare a placentei. Se urmăresc apoi topografia leziunilor, gradul de supravieţuire a trofoblastului şi modificările consecutive retenţiei.

Pe baza acestor elemente se pot diferenţia uneori placentele normale de cele cu cariotip anormal (tabelele nr. 21, 22).

Tabelul nr. 21

Anomalii majore ale placentei în funcţie de cariotip (după Philippe şi Boué, 1970)

Anomalii	Cariotip normal	Aberaţii cromozomiale
Agenezia vaselor placentare	20	43
Hipoplazia vaselor placentare	9	47
Moartea aparent primitivă a embrionului	25	22
Corioamniotită	2	—
Hematom decidual bazal	11	—
Anomalii ale nidării	2	—
Placentă aparent normală	12	—

În unele avorturi condiţionate de aberaţii cromozomiale se adaugă leziuni caracteristice.

Trizomiile au cîteva elemente comune : celule mononucleare uriaşe, izolate în corionul unor vilozităţi, care nu se observă în celelalte tipuri de anomalii cromozomiale. Uneori apar şi aspecte particulare. În trizomia E, de cele mai multe ori 16, oul este mic, de 3—4 cm, şi conţine un chist unic, translucid : placenta prezintă o agenezie a reţelei vasculare, vilozităţi mici, trofoblaste hipoplazice, fără muguri de creştere. În trizomia C, modificările sînt polimorfe, fapt uşor de explicat dacă ne gîndim că în această grupă sînt 7 perechi de cromozomi. Deseori, embrionul este mic,

Scanned with OKEN Scanner

cilindric, lipit de peretele cavității amniotice. Aproape constant se observă o hipoplazie vasculară a placentei; vilozitățile au încă un dublu strat trofoblastic. În trizomia D, placenta are un aspect variabil. Ca și în trizomiile precedente, se observă mari citotrofoblaști intravilozitari. Embrionul este cel care, datorită malformațiilor caracteristice, orientează diagnosticul. Sarcinile gemelare nu sînt rare. În trizomia G nu se observă agenezie vasculară, nici celule citotrofoblastice intravilozitare izolate.

Tabelul nr. 22

Anomalii placentare particulare în funcție de cariotip (după Philippe și Boué, 1970)

Anomalii	Cariotip normal	Aberații cromozomiale
Sarcină gemelară	2	5
Circulară cervicală strînsă	1	—
Mola lui Breus	17	25
Malformații embrionare	3	14
Amnios nodosum	1	4

În triploidii apar, în cele mai multe cazuri, modificări particulare: placenta are un aspect vezicular, submolar: invaginații ale trofoblastului în corionul vilozitar, realizînd „microchiste cu dublu strat celular".

Mai poate fi recunoscută placenta cu monozomie X. După Philippe și Boué, este cea mai evoluată dintre placentele purtătoare de aberații cromozomiale cu efecte letale. Histologic prezintă semne evidente de regresiune vilozitară, cu grămezi nucleare sincițiale și proliferări ale citotrofoblastului. În aproximativ 20% din cazuri apare un amnios nodosum — mici granulații pe suprafața amniosului — cu semnificație incertă. În cavitatea amniotică, de 3—4 cm, se găsește un cordon ombilical de 1—2 cm, care se termină cu grămezi embrionare lizate. Absența cromatinei sexuale aduce un nou argument în sprijinul diagnosticului.

În concluzie, existența unei anomalii cromozomiale poate fi bănuită cînd embrionul și placenta nu au mai mult de 47 de zile postconcepționale și cînd retenția a fost prelungită. Evident nu poate fi recunoscut decît un număr limitat de aberații cromozomiale și aceasta cu un grad diferit de probabilitate. Cele mai sigure sînt modificările observate în triploidii. Nu se știe însă prea mult despre felul în care anomaliile cromozomiale influențează dezvoltarea oului și nici despre mecanismele avortului. Se admite că tulburarea fundamentală este dezechilibrul genic, care duce la apariția unor anomalii biochimice severe ce antrenează moartea embrionului. În acest caz, moartea embrionului este primară. Afirmația este susținută de existența unor asemenea anomalii la copii cu aberații cromozomiale, în special cu trizomii G. Același factor — dezechilibrul genic — ar influența și mecanica diviziunii celulare.

În culturi de celule embrionare s-a observat că celulele cu anomalii cromozomiale se înmulțesc mai lent. Astfel s-ar putea explica

Scanned with OKEN Scanner

malformaţiile observate la embrion şi întîrzierea dezvoltării placentare, care ar duce la moartea embrionului. Moartea produsului de concepţie este secundară.

Factorii favorizanţi ai accidentelor cromozomiale

Accidentul de diviziune celulară care explică aberaţiile cromozomiale poate fi determinat de factori diverşi cu valoare inegală. Subliniem numai cîteva aspecte particulare.

Structura citogenetică a părinţilor. Imensa majoritate a anomaliilor cromozomiale întîlnite la embrioni sînt accidente sporadice produse în cursul gametogenezei sau mai rar după fecundaţie. Părinţii au aproape constant cariotip normal în sîngele periferic. Cele cîteva excepţii cunoscute — mame cu mozaicuri 45, X/46, XX sau 45, X/46, XX/47, XXX — au mai curînd o valoare teoretică decît practică (Muşeţeanu şi Maximilian, 1972).

Cu totul alta este semnificaţia anomaliilor cromozomiale structurale. Frecvenţa lor este destul de ridicată — 1/200 în Marea Britanie (Court-Brown şi colab., 1965). Părinţii cu asemenea cromozomi pot avea descendenţi cu variate anomalii cromozomiale, premisă care a generat studiul citogenetic al cuplurilor care au avut avorturi repetate şi uneori şi copii cu malformaţii. Rezultatele au fost oarecum dezamăgitoare, deoarece în nici una dintre seriile studiate incidenţa anomaliilor structurale nu a depăşit 3—5%. Anomalia cea mai frecventă este translocaţia Dq Dq.

În seria studiată de Boué şi Boué (1973) — 879 cazuri, 9 embrioni aveau o translocaţie echilibrată (Dq Dq; Dq Gq; Gq Gq); în trei cazuri anomalia era prezentă şi la mamă. S-au descris şi alte anomalii structurale dar nu se ştie dacă ele intervin sau nu în geneza avorturilor spontane.

Studiul benzilor cromozomiale a arătat însă că incidenţa rearanjamentelor cromozomiale este semnificativ mai mare. Astfel, Kim şi colab. (1975) au ajuns la concluzia că 10% dintre cupluri au o modificare cromozomială care explică avorturile spontane.

Vîrsta mamei. În general, mamele care elimină un embrion cu cariotip anormal au o vîrstă ceva mai mare decît cele care elimină un produs de concepţie citogenetic normal. Diferenţa nu este însă mare — aproximativ 2 ani (Arakaki şi Waxman, 1970). Dacă se cercetează vîrsta mamei în funcţie de cariotip se constată că numai în trizomii şi duble trizomii vîrsta mamei este semnificativ mai mare decît a seriei martor. Diferenţa ajunge la 3—7 ani.

Iradierea părinţilor. Numeroase date demonstrează că orice iradiere antrenează apariţia în sîngele periferic a unui mare număr de anomalii cromozomiale. Importanţa acestui factor în geneza non-disjuncţiilor meiotice este incertă. Informaţii recente sugerează că iradierea medicală sau profesională a unuia sau a ambilor părinţi măreşte semnificativ numărul zigoţilor citogenetic anormali. Se pare că cel mai mare pericol îl

Scanned with OKEN Scanner

constituie iradierea mamelor, care nasc, mai frecvent decît mamele neiradiate, copii cu sindrom Down (Uchida şi colab., (1968) şi avortează mai des decît mamele neiradiate. Embrionii eliminaţi sînt deseori purtătorii unei anomalii cromozomiale.

Mai există şi alţi agenţi care par să favorizeze nondisjuncţia : îmbătrînirea gameţilor, contraceptivele orale, substanţele ovulatorii.

Diagnosticul de avort genetic

Etiologia genetică a iminenţei de avort poate fi suspectată în cazul în care volumul uterin nu mai creşte, apar metroragii discrete între a 3-a şi a 8-a săptămînă şi dozările hormonale se prăbuşesc înainte de săptămîna a 10-a. Deosebit de importante sînt dozările hormonale practicate timpuriu În toate cazurile în care dezvoltarea embrionului se opreşte în primele şase săptămîni, producţia hormonală placentară încetează, iar cea ovariană diminuă (Papiernik şi Berkhauer, 1968). După săptămîna a 12-a rezultatele se normalizează. După toate probabilităţile, explicaţia o aduce dezvoltarea asincronă a placentei şi a embrionului. Consecutiv are loc diminuarea secreţiei hormonale. Ulterior, placenta creşte suficient şi valorile hormonale se apropie de cele întîlnite în sarcinile normale.

Avorturile negenetice pot fi bănuite atunci cînd există o concordanţă între gradul de dezvoltare a oului şi data expulsiei.

Pronostic

Femeile care au avut unul sau mai multe avorturi spontane au mai multe riscuri de a avorta din nou decît femeile care au născut un copil normal şi care nu au pierdut nici o sarcină. Riscul variază între 16% cînd embrionul pierdut era citogenetic anormal şi 23% cînd embrionul era citogenetic normal. Acest fapt sugerează că o parte dintre avorturile cu cariotip normal sînt condiţionate de factori repetitivi — de mediu, mutaţii genice letale, incompatibilitate de grup sanguin etc. (Boué şi Boué, 1973). Dar, uneori, al doilea embrion este purtătorul unei aberaţii cromozomiale. După un avort spontan cu complement cromozomial aberant, riscul de a elimina un al doilea embrion citogenetic anormal nu creşte dacă părinţii nu sînt purtătorii unei translocaţii echilibrate sau dacă primul embrion nu a avut o trizomie sau o triploidie. Se pare că în asemenea circumstanţe, cel de al doilea embrion are şi el o trizomie sau o triploidie. Datele sînt totuşi insuficiente.

Fecunditatea femeilor care au pierdut o sarcină citogenetic anormală nu se modifică. Boué (1973) a urmărit 500 de femei, între 20 şi 24 de ani, şi a constatat că 80% au rămas din nou însărcinate. Dacă nasc au toate şansele de a avea un copil normal.

Scanned with OKEN Scanner

Profilaxie

Este extrem de greu să se facă o profilaxie rațională a avorturilor induse de anomalii cromozomiale. Tot ce se poate face este să se recomande mamelor să nască cît sînt tinere și să se evite iradierile inutile. Boué (1973) mai recomanda să se evite stimularea ovulației cînd nu este bine justificată.

Atitudinea medicală

Marea frecvență a anomaliilor cromozomiale printre embrionii avortați spontan impune o reconsiderare a atitudinii medicale. Se admite acum că în fața unui pericol de avort cea mai bună atitudine este neintervenția. Dacă embrionul este anormal va fi deseori eliminat. Administrarea progesteronului va prelungi doar perioada de retenție.

Scanned with OKEN Scanner

Citogenetica tumorilor maligne

În 1914, Boveri a presupus că anomaliile cromozomiale sînt cauza cancerului, ideie reluată în 1930 de către Winge. Dar, tehnicile citogeneticii erau mult prea rudimentare pentru elucidarea relaţiei dintre cromozomi şi cancer. Prima confirmare a acestei relaţii a venit în 1960, cînd Nowell şi Hungerford au descoperit prezenţa unui cromozom specific Ph_1 în leucemia mieloidă cronică. Anii care au urmat au confirmat realitatea acestei asociaţii. În acelaşi timp numeroase alte cercetări au fost consacrate tuturor tipurilor de cancer.

Leucemia mieloidă cronică

Cromozomul descoperit în această boală seamănă cu unul dintre micii acrocentrici (G) care a pierdut aproximativ jumătate din braţele lungi. Numărul total de cromozomi rămîne însă normal. Pentru că a fost descoperit la Philadelphia a fost numit cromozomul Ph_1. Iniţial s-a crezut că este un cromozom 21. Ulterior, studiul benzilor a demonstrat că este un cromozom 22, iar în 1973, tot prin bandare, s-a conchis că nu este vorba de o deleţiune simplă, ci de o translocaţie între braţele lungi ale unui cromozom 22 şi braţele lungi ale unui cromozom 9, excepţional 2, 3, 4, 6, 11, 13, 16, 17, 19, 21 şi 22.

Cromozomul Ph_1 a fost găsit la aproximativ 95% dintre bolnavii cu leucemie mieloidă cronică. Acest fapt a dus la ipoteza că ar exista două tipuri de leucemie sau că leucemia mieloidă cronică ar fi condiţionată de cel puţin doi agenţi diferiţi.

Ph_1 este prezent numai în sînge — în granulocite, megacariocite şi normoblaşti — şi în măduva osoasă. Nu a fost practic remarcat nici. odată în alte ţesuturi. În sîngele periferic se găseşte în frecvenţe variabile. Apare înainte de începutul bolii (Kemp, 1964) şi dispare sub influenţa tratamentului şi cînd numărul de leucocite scade sub 20 000/mm³ (Court-Brown şi colab., 1963, 1964). În măduva osoasă nu dispare niciodată. În afara remisiunilor, proporţia celulelor Ph_1 este peste 80%.

Anomalia cromozomială este cîştigată, afirmaţie susţinută de un studiu făcut asupra unui cuplu de gemeni monozigoţi. Unul dintre ei avea leucemie şi cromozomul caracteristic, celălalt era indemn şi citogenetic normal. Dacă aberaţia ar fi fost ereditară, ea ar fi fost prezentă la ambii membrii ai cuplului.

Nu se ştie cert care sînt factorii mutageni. Se pare că printre ei sînt radiaţiile ionizante, deoarece cromozomul specific a fost descoperit la persoane iradiate accidental, care nu aveau însă nici un fel de tulburări clinice.

Cînd leucemia mieloidă cronică evoluează spre o formă acută apar numeroase alte anomalii cromozomiale. După Levan şi colab. (1977),

Scanned with OKEN Scanner

aceste anomalii apar în splină sau în alte locuri extramedulare şi nu au un caracter întîmplător. Secvenţial se adaugă un nou Ph_1, un nou 8 şi un 3, iar unul dintre cromozomii 17 este înlocuit de un izocromozom pentru braţele lungi ale aceluiaşi cromozom. Seria de anomalii menţionată a fost inclusă în ceea ce Levan a numit ruta majoră. Foarte rar se observă anomalii cromozomiale mai puţin specifice —ruta minoră.

Prezenţa sau absenţa cromozomului Ph_1 are valoare pronostică. La bolnavii cu Ph_1 evoluţia bolii este mai îndelungată. Astfel, într-o cercetare efectuată pe 159 de bolnavi s-a remarcat că media de supravieţuire la leucemicii cu Ph_1 oscila între 31 şi 40 de luni, în timp ce la cei fără acest marker, varia între 12 şi 15 luni (Whang-Peng şi colab., 1968). Numeroase alte studii au ajuns la aceeaşi concluzie.

Cromozomul Ph_1 a fost întîlnit şi în alte tulburări, îndeosebi în tulburări mieloproliferative, care au tangenţe mai mult sau mai puţin clare cu leucemia mieloidă cronică.

Tulburări mieloproliferative în care s-a găsit cromozomul Ph_1 (după Nicoară şi colab., 1967)

I. Leucemia mieloidă cronică
   1. Ph_1 pozitiv (forma tipică)
   2. Ph_1 negativ (forma atipică).
II. Osteomielofibroză cu metaplazie mieloidă
   1. Ph_1 negativ :
      a) forma primitivă,
      b) forma secundară a unei policitemii vera sau trombocitopenii esenţiale.
   2. Ph_1 pozitiv, urmarea unei forme secundare sau o formă de trecere spre o leucemie mieloidă cronică.
III. Policitemia vera
   1. Ph_1 negativ :
      a) cu cariotip normal (forma tipică),
      b) cu anomalii cromozomiale (forma atipică).
   2. Ph_1 pozitiv, formă de trecere spre leucemia mieloidă cronică.
IV. Trombocitopenie esenţială
   1. Ph_1 negativ (formă tipică)
   2. Ph_1 pozitiv, formă de trecere spre leucemia mieloidă cronică.

Ph_1 este totuşi markerul leucemiei mieloide cronice şi rămîne un element de diagnostic. Prezenţa sa poate confirma existenţa unei leucemii, dar absenţa sa nu o infirmă. Descoperirea aceluiaşi cromozom la un bolnav cu altă tulburare decît leucemia mieloidă cronică este o indicaţie că tulburarea va evolua spre leucemie.

În leucemia limfoidă cronică nu s-a descoperit nici o anomalie cromozomială caracteristică.

În leucemiile acute, în aproximativ jumătate din cazuri apar numeroase aberaţii cromozomiale numerice —fie hipo-, fie hiperdiploidii.

Analizînd cercetările efectuate pînă în 1968, Ruffié şi colaboratorii susţineau că în haosul citogenetic al acestor leucemii se pot individualiza totuşi trei categorii :

— Leucemii cu grupa G anormală. Într-o primă categorie intră un număr mic de observaţii care au un cromozom Ph_1. Uneori se adaugă un element caracteristic supranumerar din grupe cromozomiale diverse. Sînt cazuri care nu au fost precedate de tulburări clinice evidente. Dar nu se ştie dacă nu cumva este vorba de leucemii mieloide cronice care au evoluat discret şi au fost surprinse în faza terminală.

— Leucemii care se disting prin pierderea unui cromozom G, asociată rareori cu o trizomie C. Se presupune că, cel puţin în unele cazuri, pierderea cromozomului s-ar datora unei infecţii virotice. În condiţii experimentale virusul SU 40 antrenează pierderea unui asemenea cromozom.

— Leucemii cu o trizomie C. Cromozomul supranumerar nu a putut fi identificat cu tehnicile citogenetice clasice.

Rămîn în afara oricărei clasificări leucemiile cu anomalii cromozomiale imposibil de sistematizat.

Tehnicile de bandare au impus o reanaliză a observaţiilor. Astfel s-a observat că în leucemiile acute sînt implicaţi preferenţial 2 cromozomi — 8 şi 21; în 10% dintre cazuri există o translocaţie 8/21—t(8; 2) (q22; q22) sau o trizomie pentru braţele lungi ale cromozomului 1 (Oshimura şi colab., 1976). Diversitatea citogenetică este considerabilă. Este interesant de remarcat că anumiţi cromozomi nu prezintă în nici una dintre observaţii modificări numerice sau structurale : cromozomii 6, 15, 19, 20 şi X.

Cu toate acestea, în foarte puţine observaţii bine documentate haosul cromozomial este doar aparent. În realitate există mai multe clone.

Ipoteza evoluţiei clonale a fost susţinută la începutul deceniului trecut. Conform acestei ipoteze, în organism există linii celulare — clone — şi fiecare poate avea un număr anormal de cromozomi. Ele ar fi responsabile de difuziunea şi de evoluţia neoplaziei. Ipoteza este sprijinită de fapte puţine, dar concludente.

Astfel, Lejeune şi colab. (1963) au studiat un copil cu sindrom Down şi leucemie acută, probabil mieloblastică. În sîngele periferic şi în măduva osoasă s-au găsit celule cu 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54 şi 55 de cromozomi. Fiecare dintre celule avea o distribuţie particulară a cromozomilor (după Berger, 1965).

Nr. cromozomi	Cariotip
47.	Trizomie 21
48.	Trizomie 21 + G
49.	Trizomie 21 + 2G
50.	Trizomie 21 + 2G + D
51.	Trizomie 21 + 2G + 2D
52.	Trizomie 21 + 2G + 2D + 1C
53.	Trizomie 21 + 2G + 2D + 2C
54.	Trizomie 21 + 2G + 2D + 2C + 1E
55.	Trizomie 21 + 2G + 2D + 2C + 2E.

Creşterea numărului de cromozomi are loc prin duplicarea unui cromozom şi apoi prin adăugarea unui element nou. Berger reamintea şi alte observaţii similare care sînt însă mai puţin concludente.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă există o evoluţie clonală, de ce este atît de rar observată? Cheix-Servonnat (1973) crede că fenomenul este foarte rar remarcat deoarece clonele sînt eliminate *in vivo* sau unele combinaţii cromozomiale sînt incompatibile cu supravieţuirea celulei.

În orice caz, deocamdată este imposibil să se coreleze tabloul clinic cu profilul citogenetic, deşi s-a sugerat că bolnavii cu translocaţii 8/21 prezintă o serie de similitudini ale imaginii hematologice, ale perioadei medii de supravieţuire şi a distribuţiei pe grupe de vîrstă (Sasaki şi colab., 1976).

Anomaliile cromozomiale constituţionale şi leucemia

După descrierea primului copil cu sindrom Down şi leucemie, în 1930, numeroase observaţii sporadice şi mai ales numeroase cercetări sistematice au demonstrat existenţa unei asociaţii între trizomia 21 şi leucemie. Acum se admite că copiii cu sindrom Down fac de 20 de ori mai frecvent leucemie decît copiii cu cariotip normal, de aceeaşi vîrstă (Stewart şi colab., 1958). După părerea lui Zuelger şi Cox (1968), estimarea este prea mare, deoarece au fost considerate drept leucemii şi falsele leucemii sau „leucemiile congenitale transiente", forme care se deosebesc greu de leucemiile adevărate. În alte cercetări riscul este mult mai mare. De pildă, Lashof şi Stewart (1965) au ajuns la concluzia că proporţia copiilor cu sindrom Down şi leucemie este de 18—98 de ori superioară proporţiei copiilor citogenetic normali. Fabia şi Drolette (1970), într-un studiu efectuat în statul Massachusetts, au confirmat concluzia menţionată anterior — în cercetarea lor proporţia de copii cu sindrom Down era de 50 de ori superioară celei a copiilor cu cariotip normal.

Aproape 70% dintre cazurile de mongolism şi leucemie au leucemie limfoblastică acută, iar restul au leucemie mieloblastică acută, raport similar cu cel găsit în cazurile de leucemie din populaţia generală.

Există cîteva observaţii care sugerează că leucemia ar apare mai des decît în restul populaţiei generale şi la bolnavii cu sindrom Klinefelter. Dintre cercetările consacrate acestui subiect reamintim pe cea a lui Borges şi colab. (1967). Într-o serie formată din 25 de bolnavi a găsit un bărbat cu sindrom Klinefelter, unul XYY şi unul cu trizomie F.

Mult mai sigure sînt informaţiile asupra leucemiei la bolnavii cu boala Fanconi şi la cei cu sindrom Bloom. Prima comportă o pancitopenie progresivă şi numeroase malformaţii congenitale, iar cea de-a doua telangiectazie fotosensibilă a feţii. Se transmite, ca şi prima, recesiv autozomal. În ambele se găsesc numeroase anomalii cromozomiale: rupturi şi îndeosebi remanieri. Purtătorii acestor afecţiuni fac frecvent leucemie. În sindromul Bloom, leucemia este de tip mieloblastic şi are o evoluţie extrem de rapidă.

Scanned with OKEN Scanner

Anomaliile cromozomiale în tumorile solide

Tumorile maligne solide se disting prin prezența a numeroase anomalii cromozomiale — numerice și structurale — extrem de variabile. Cu puține excepții, nu s-au descoperit markeri. Martineau și colab. (1966) au observat existența unui metacentric mare în tumorile testiculare. Benedict și colab. (1968) au descris un acrocentric mare în melanoamele maligne. Berger și colab. (1971) au găsit într-un melanom malign 3 markeri. Mark (1971 a) a remarcat prezența în tumorile cerebrale ale adultului — gliom — existența unor mici fragmente „double minutes".

Ulterior, studiul benzilor a adus informații mai exacte. Astfel, în meningiom se întîlnesc fie monozomii totale sau parțiale 22, fie monozomii 8. În limfoma Burkitt s-a descris o duplicație a unei regiuni din brațele lungi ale cromozomului 14, de fapt o translocație 8/14. În cancerul ovarian s-a observat uneori o deleție a brațelor scurte ale cromozomului 5. Kakati și colab. (1976) menționau și alți markeri : i (lq) în cancerele ovariene și în lichidul ascitic al unui bolnav cu cancer de sin ; i(17q) în măduva osoasă a unui bolnav cu cancer de prostată. Ei subliniau faptul că în numeroase tipuri de cancer apar deseori anomalii ale cromozomului 1 — trizomii totale sau parțiale, translocații, deleții.

Observații similare s-au făcut și la animale. S-a remarcat că virusurile și unele substanțe cancerigene induc anomalii cromozomiale specifice și stabile. De pildă, la hamsterul chinez, în sarcoamele induse de virusul Rous sînt implicați preferențial cromozomii 5 și 6, în sarcomul indus de dimetilbenzantracen apar indeosebi trizomii 11. La șobolan în sarcoamele virotice sînt implicați preferențial cromozomii B7, C13 și C12, iar în tumorile induse de dimetilbenzantracen cromozomul A2.

Pe baza acestor observații s-a presupus că agenți oncogeni diferiți induc tumori citogenetic diferite. Deci tumorile cu cariotip normal ar fi determinate de alți factori decît cele cu cariotip anormal.

Studiul anomaliilor cromozomiale are o valoare destul de mare în cancerul de sîn și de colon. În aceste cazuri se cercetează cromatina sexuală. Dacă frecvența ei este normală se consideră că tumora este formată din celule euploide, iar dacă valorile scad reflectă creșterea incidenței celulelor aneuploide. Se pare că incidența celulelor cromatin-pozitive influențează și răspunsul la tratamentul hormonal. Shirley (1966) a urmărit această relație remarcînd că femeile la care frecvența celulelor cromatin-pozitive varia în limite normale răspund mai des și mai prompt la tratament. Femeile cu frecvențe anormal de mari sau de mici au un pronostic mai sever. În prima serie perioada de remisiune a fost de 21 de luni, în celelalte două a fost semnificativ mai mică—13, respectiv 10 luni. Folosind același criteriu, Kallenberger și colab. (1967) au ajuns la concluzia că bolnavele cromatin-pozitive — frecvența celulelor cromatin-pozitive peste 10% — supraviețuiesc mai des și mai mult decît femeile cromatin-negative — frecvența celulelor cromatin-pozitive sub 10%.

Lubs și Kotler (1967) au studiat complementul cromozomial al tumorilor maligne primare ale colonului și au observat că tendința la metastazare este condiționată de numărul de cromozomi. Tumorile cu număr mare se metastazează ușor, iar cele al căror număr rămîne apropiat de 46 ar difuza mai greu.

Scanned with OKEN Scanner

Anomalii cromozomiale în stările precanceroase

Ideia că anomaliile cromozomiale evoluează paralel cu procesul de transformare malignă este susținută de cercetarea făcută de Wakonig-Vaartaja (1969) în leziunile colului uterin. Ea a studiat leziunile epiteliale cu anomalii celulare reduse (displazii), carcinoamele *in situ* și carcinoamele invadante.

În displazii, numărul modal de cromozomi este 46. Anomaliile numerice sînt rare și atunci cînd există variază între 45 și 50.

În carcinomul epidermoid, variațiile numerice sînt mult mai importante. Alături de aneuploidii importante, prezente în toate celulele, apar și modificări structurale, îndeosebi rupturi. Numărul de cromozomi variază între 40 și 100. În unele celule s-au găsit și markeri.

În carcinomul invadant există tendințe similare cu excepția celulelor hipodiploide, a căror frecvență se accentuează. Citogenetic, fiecare tumoră are propriile ei particularități.

Alături de valoarea pur teoretică, observațiile făcute de Wakonig-Vaartaja pot constitui un element important de diagnostic. Apariția anomaliilor cromozomiale constituie o probă că leziunile sînt pe cale să degenereze.

Anomalii cromozomiale în tumorile benigne

Foarte mult timp s-a crezut că tumorile benigne au cariotip normal. Este adevărat însă că afirmația se baza pe analiza unui număr limitat de cazuri. Prezența anomaliilor era un semn că tumora benignă se malignizează. După Merk (1971 a), afirmația este valabilă doar pentru tumorile care aparțin condițiilor precanceroase. Totuși, unele neoplazii benigne pot prezenta variate anomalii cromozomiale fără să se malignizeze. El a observat acest fenomen în meningioame și adenoame hipofizare, fără ca în vreuna dintre ele să existe semne histologice de transformare malignă. Concluziile nu pot fi acceptate însă fără rezerve, deoarece anomaliile cromozomiale preced apariția transformării maligne. Benedict și colab. (1970) au studiat un meningiom care nu prezenta semne de malignizare. Citogenetic au găsit 38 de cromozomi cu 3 markeri, pe baza cărora au conchis că tumora era malignă. 18 luni mai tîrziu tumora a reapărut cu toate leziunile caracteristice neoformațiilor maligne.

Relația dintre cariotip și cancer

Se știe că tumorile maligne apar cu o mare frecvență și că în imensa majoritate a cazurilor purtătorii au cariotip normal. Harnden și colab. (1969) au investigat 1 149 de bolnavi cu tumori maligne și au constatat că

frecvenţa anomaliilor cromozomiale constituţionale nu este mai mare decît în populaţia generală (0,69%). La aceeaşi concluzie a ajuns şi Berger (1971). Harnden şi Berger au studiat cariotipul în sîngele periferic; în tumori, bineînţeles, existau numeroase aberaţii cromozomiale. Aceste observaţii nu infirmă ipoteza conform căreia există o relaţie între structura genetică a individului şi susceptibilitatea la cancer. Harris şi colab. (1963) au hibridizat celule dintr-o tumoră ascitică de şoarece cu celule normale din aceeaşi specie, obţinînd mai multe clone. Injectate la animale, aceste clone se comportă diferit, unele induc cancerul, altele nu. Cercetarea lor citogenetică a evidenţiat că numai clonele care au mai mulţi cromozomi din linia anormală, îndeosebi mai mulţi metacentrici, induc cancerul. Clonele incapabile să inducă cancerul au mai mulţi cromozomi din linia normală. Ar exista astfel cromozomi care împiedică malignizarea şi pierderea lor ar antrena reapariţia capacităţii de malignizare. Deocamdată este greu de spus cum se realizează acest fenomen în condiţii obişnuite. Este cert însă că existenţa anomaliilor cromozomiale, indiferent dacă este vorba de un exces sau de un minus de elemente sau de fragilitate cromozomială, măresc riscul apariţiei cancerului.

Reamintim şi studiul făcut de Mukerjee şi colab. (1971) care au urmărit acţiunea virusului SU40 asupra culturilor de fibroblaşti provenind de la un bolnav cu sindrom Klinefelter şi cariotip 46 , XY/47, XXY. S-a remarcat că celulele XXY se transformă mai uşor decît cele XY şi acestea mai uşor decît cele care provin de la persoane citogenetic normale.

Dacă se face excepţie de aceste cazuri, anomaliile întîlnite în cursul malignizării sînt întotdeauna secundare. Mark (1967) a studiat cariotipul tumorilor viroinduse folosind virusul sarcomei lui Rous. În toate observaţiile, celulele au fost diploide. Un fenomen similar a fost descris în leucemiile spontane ale şoarecelui. Şi în leucemiile radioinduse, mulţi şoareci au cariotip normal. Dacă apar anomalii cromozomiale, ele apar mai devreme decît în leucemiile virotice.

Odată cu aceasta a fost infirmată şi ipoteza conform căreia anomaliile cromozomiale şi cancerul sînt condiţionate de aceiaşi factori — radiaţii ionizante, substanţe chimice. Se poate conchide astfel că anomaliile cromozomiale sînt o consecinţă a procesului de malignizare şi reflectă evoluţia treptată a neoplaziei. Totuşi sînt greu de interpretat markerii descrişi în cîteva cazuri. Levan (1977) presupunea că ar exista gene implicate în cancerogeneză, gene situate pe cromozomi specifici. Dar este la fel de plauzibilă ipoteza că markerii reflectă doar una dintre posibilităţile de apărare ale organismului.

Anomaliile cromozomiale ar avea un rol în diseminarea tumorii. Levan şi colab. (1977) au remarcat că în unele tumori apar formaţiuni caracteristice asemănătoare cromozomilor „double-minutes", al căror număr creşte cu numărul transplantelor *in vivo* şi scade odată cu numărul pasajelor *in vitro*. Aceşti cromozomi ar contribui la diminuarea potenţialului de apărare al gazdei.

Scanned with OKEN Scanner

Degenerescenţele gonadale

Se ştie de cîteva decenii că gonadele disgenetice se malignizează frecvent; ele apar îndeosebi la indivizi care au un gonozom Y şi trebuie extirpate (Ionescu şi Maximilian, 1966, b, c, 1977).

Sub raport anatomo-patologic se disting 4 variante : sindrom Turner cu un gonozom Y, disgenezie gonadală mixtă, pseudohermafroditism masculin (forme nespecifice) şi sindromul testiculului feminizant.

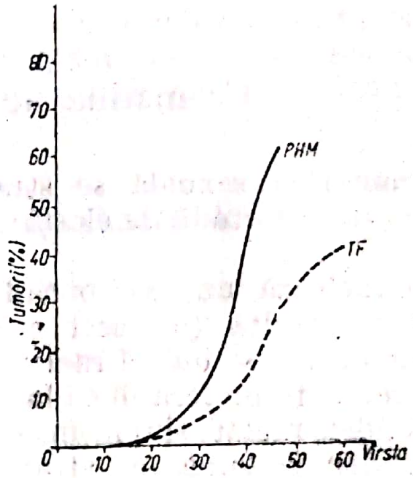


Fig. 93. — Procentul aşteptat de tumori în funcţie de vîrstă în pseudohermafroditismul masculin şi în sindromul testiculului feminizant (TF) (după Manuel şi colab., 1976).

După Manuel şi colab. (1976), pînă acum au fost raportate cel puţin 62 de cazuri de sindrom Turner cu tumori gonadale; în această serie nu figurează relatările noastre. El conchide că riscul malignizării este mare doar pentru bolnavele cu mozaic 45, X/46, XY sau oricare alt mozaic care include un Y.

În disgenezia gonadală mixtă şi în pseudohermafroditismul masculin, riscul malignizării este mult mai neclar: după Manuel şi colab. (1976) doar de 4%, iar după Fournier şi colab. (1976) de 16% în disgenezia gonadală mixtă. Aproape întotdeauna degenerează testiculul disgenetic. De cele mai multe ori este vorba de un gonocitom de tip I sau III.

După toate probabilităţile, cel mai mare risc de malignizare îl au gonadele din sindromul testiculului feminizant. Manuel şi colab. (1976), sumarizînd datele din literatură, au găsit 7 tumori maligne în 105 cazuri. Deseori cancerizarea survine la pubertate şi riscul creşte paralel cu vîrsta, ajungînd la 22% după vîrsta de 30 de ani (Morris şi Mahesh, 1963). Riscul mediu este de numai 5% (fig. 93).

Incidenţa degenerescenţelor este cu totul neglijabilă în disgeneziile gonadale fără Y. Pînă acum s-au raportat doar cîteva femei cu cariotip 45, X sau 45, X/46, XX şi tumori gonadale.

Scanned with OKEN Scanner

Metode de cercetare în citogenetică

Am ales metodele cele mai simple, accesibile oricărui laborator, care, după părerea noastră, dau şi cele mai bune rezultate. Nu am inclus autohistoradiografia, care oricum va fi păstrată doar pentru investigaţii cu totul speciale, şi nici culturile de celule din piele, embrioni, lichid amniotic etc., care reclamă o bază tehnică adecvată.

Cromatina sexuală (Cromatina X)

Cromatina sexuală se studiază aproape întotdeauna în mucoasa bucală; este o metodă de elecţie, deoarece este foarte simplă şi netraumatizantă.

Se raclează mucoasa bucală cu o spatulă sau, în absenţa acesteia, cu o lamă neşlefuită (în acest caz cu prudenţă). Dacă nu se poate racla mucoasa bucală se indică raclarea mucoasei de pe partea internă a buzei inferioare. Este preferabil ca lamele să fie făcute înainte de masă.

Celulele raclate sînt întinse rapid pe o lamă bine curăţată în prealabil. Noi întindem pe lamă un strat subţire de albumină Mayer dar nu este întotdeauna necesar. Se fac două lame.

Lama încă umedă se introduce în alcool etilic 95 %, cel puţin 15 minute. Poate fi lăsată în fixator şi 24 de ore. Se poate folosi drept fixator şi o soluţie de alcool etilic şi eter în părţi egale. Fiecare lamă, în cazul în care se studiază mai multe persoane, se fixează în vase separate, eliminîndu-se astfel posibilitatea ca celulele să se desprindă de pe o lamă şi să se fixeze pe alta.

Lamele se trec prin două băi de alcool etilic, 70% şi 50%, cîteva minute fiecare, se spală cu apă de robinet, se hidrolizează cu HCl—5N 20 minute pentru a elimina flora bacteriană, se spală iarăşi în apă de robinet şi se colorează (20 minute). Se pot utiliza mai mulţi coloranţi. Noi folosim toluidină 1%. Se poate folosi şi orceina. Moore (1966) recomandă cresyl echt violet 1% 5 minute.

Se verifică la microscop intensitatea coloraţiei. Nucleii apar albăstrui, cromatina sexuală albastru intens, uşor de diferenţiat, iar citoplasma albastru deschis sau necolorată.

După colorare, lamele se apală rapid în alcool 95% şi se trec în alcool absolut 1 minut. Se clarifică în două băi de xilol, 3 minute fiecare.

Metoda Sanderson-Stewart (1961)

Soluţia de aceto-orceină:

Orceină sintetică	1 g
Acid acetic glacial	45 ml

Se fierbe, se răceşte şi se filtrează. Pentru prepararea soluţiei de lucru se amestecă 45 părţi din soluţia stoc cu 55 părţi apă distilată.

Scanned with OKEN Scanner

Spre deosebire de metodele anterioare, colorarea cu orceină nu reclamă fixarea prealabilă a mucoasei bucale, cel puţin în metoda recomandată de Sanderson şi Stewart.

După uscare se pune o picătură de soluţie în centrul lamei şi apoi o lamelă. Deasupra se întinde o hîrtie de filtru şi se apasă, suficient de puternic pentru a elimina excesul de colorant şi pentru a presa nucleii. Această tehnică cere însă o oarecare îndemînare şi experienţă. Marele dezavantaj al acestei metode este că nu se fac preparate permanente. Ele pot fi păstrate puţin timp în frigider.

Pentru obţinerea unor preparate utilizabile mult timp sînt posibile două metode. Fie diluarea soluţiei stoc de aceto-orceină cu acid lactic 70% în proporţii egale, fie, după recomandarea lui Atkin (1967), fixarea prealabilă a preparatului, colorarea lui şi păstrarea în frigider la 4°C la întuneric. Astfel lamele pot fi conservate în condiţii deosebit de bune cel puţin 3 ani.

Cromatina sexuală în membranele fetale (Mikamo, 1968)

Se secţionează un mic fragment din placentă şi se separă amniosul, apoi se fac frotiuri obişnuite şi se colorează cu orceină-acetică. În cazul în care membranele au multe grăsimi, se recomandă deshidratarea în alcool şi xilol.

La nou-născuţii de sex feminin, frecvenţa corpusculilor cromatinieni ajunge la 80—95% în epiteliul amniotic şi la 70—85% în celulele ţesutului conjunctiv.

Apendicii leucocitari

Se fac frotiuri de sînge obişnuite. Frotiul uscat la aer se colorează cu May-Grünwald Giemsa 3 minute.

Sander recomandă următoarea metodă de coloraţie. În momentul utilizării se amestecă două soluţii, A şi B, în raport de 3 : 1. Apoi se amestecă în proporţie de 1 : 4 cu apă, la pH 7,2.

Soluţia A		Soluţia B	
May-Grünwald pulvis	0,08 g	Violet de genţiană	0,02 g
Giemsa pulvis	0,16 g	Albastru de toluidină	0,02 g
Metanol	100 ml	Metanol	100 ml

Se colorează 20 de minute.

În mod obişnuit, numărul polimorfonuclearelor este mic şi studierea cîtorva sute de celule reclamă mult timp. Acest dezavantaj poate fi corectat printr-o concentrare a leucocitelor (Hienz, 1971).

1) se scot 9 ml sînge într-o seringă heparinizată,
2) se varsă într-o eprubetă şi se adaugă 0,2 ml Phytohemaglutinine,
3) se lasă la frigider la +4°C, 20 de minute,
4) se centrifughează 5 minute la 1500 t,

Scanned with OKEN Scanner

5) se scoate supernatantul, rămînînd un strat subţire bine diferenţiat de leucocite.

6) se amestecă o picătură din sediment cu o picătură de plasmă, făcîndu-se un frotiu,

7) se usucă la aer,

8) se colorează cu May-Grünwald-Giemsa,

9) se adaugă lamelă.

Această metodă prezintă şi avantaje şi dezavantaje : o cantitate de sînge nu întotdeauna uşor de obţinut ; un timp mai mare pentru obţinerea leucocitelor ; reduce însă considerabil timpul de investigaţie.

Identificarea cromozomului Y prin fluorescenţă

Tehnica pentru identificarea cromozomului y în interfaza nucleilor celulelor epiteliale din mucoasa bucală (după Pearson şi colab., 1970) :

Se fac frotiuri bucale, care se fixează în metanol sau alcool eter 50 : 50. Lamele sînt introduse într-o soluţie de 0,5% chinacrindihidroclorid (Atebrin „Gurr"), 5 minute, apoi se spală cu apă de robinet 3 minute, se clătesc în soluţie tampon la pH 5,5 şi se montează.

Se foloseşte un microscop Leitz cu iluminator vertical, lampă cu vapori de mercur HBo 200, filtru cu excitaţie BG 12 de 1,5 mm şi filtru barieră de 530 mm. Acelaşi microscop se utilizează şi pentru studiul benzilor cu lumină fluorescentă.

Hollander şi colab. (1971) recomandă o metodă uşor modificată care ar da rezultate mai constante şi mai durabile :

Frotiurile umede se introduc în alcool etilic 95%, o oră, apoi în alcool metilic 3 minute, se fac treceri succesive din alcool etilic în apă de 3 minute fiecare, se colorează cu chinacrină-clorid 0,5%, 5 minute sau mai mult, se spală cu apă distilată două schimburi 3 minute fiecare, se trec în tampon fosfat la pH 5,5, 3 minute, apoi în tampon fosfat la pH 7,4, două schimburi 3 minute fiecare. Se montează cu tampon fosfat la pH 7,4.

Identificarea cromozomului Y în leucocite (după Conen, 1971)

Se fac frotiuri de sînge, se fixează 5 minute în metanol absolut, se usucă şi se colorează la temperatura camerei cu o soluţie de chinacrindihidroclorid 0,5% 5 minute, apoi se spală cu apă de robinet 5 minute, se usucă şi se montează în tampon fosfat la pH 5,5.

Se examinează în condiţiile menţionate la metoda precedentă.

Studiul cromozomilor

Cariotipul poate fi cercetat : 1) direct, în măduva osoasă, şi 2) în culturi de leucocite.

Prima metodă mai este utilizată doar în tulburările hematologice.

Scanned with OKEN Scanner

Metoda cea mai folosită o constituie culturile de leucocite, care este uşoară şi nu cere o aparatură deosebită.

Metoda directă (Bottura-Ferrari, 1960)

Se punctionează sternul, creasta iliacă sau tibia şi se aspiră 0,5 — 2 ml măduvă osoasă, care se toarnă imediat într-un tub care conţine Colcemid 0,04 μg/ml şi se lasă 1—2 ore. Se centrifughează 10 minute la viteze mici, se aruncă supernatantul şi se adaugă soluţie hipotonică, 10 minute, ClNa 0,95% sau KCl 0,075 M, se centrifughează din nou 10 minute la viteze mici şi se adaugă fixatorul (3 : 1) : alcool metilic, acid acetic glacial, şi se agită ; fixatorul se schimbă de mai multe ori pînă cînd rămîne clar. Se fac lame (vezi culturi de leucocite) şi se colorează cu Giemsa.

Culturi de leucocite

Toate tehnicile utilizate derivă din cea descrisă de Moorhead (1960) Se scot 10 ml sînge venos, într-o eprubetă sterilă care a fost spălată în prealabil cu heparină, şi se lasă la temperatura camerei 1—2 ore, pînă cînd se obţine suficientă plasmă. Plasma se trece în alt tub steril. Restul de sînge se centrifughează 10 minute la 3 000 — 4 000 t.

Într-un tub de cultură se amestecă : 12 ml mediu de cultură TC 199 (Gibco-Parker) sau mediu Cantacuzino (I.C. 69), 6 ml ser de viţel sau ser autolog, 0,3 ml Phytohemaglutinine P sau M, streptomicină praf, un vîrf de ac, 2 ml din plasma bolnavului.

Amestecul este divizat în 4 tuburi de cultură, care se incubează la 37°C, 3 zile, se adaugă Colcemid în concentraţie finală de 0,04 μg/ml, 2 1/2—3 ore, apoi se centrifughează la 800 t, 6—8 minute. Supernatantul se aruncă, iar peste sediment se adaugă o soluţie hipotonică de KCl 0,075 M şi se lasă 5—10 minute, agitîndu-se bine, se centrifughează la 800 t, apoi se aspiră lichidul. Peste sediment se adaugă 2—3 ml de fixator proaspăt : 3 părţi alcool metilic, 1 parte acid acetic.

Se lasă 15—30 minute la frigider şi se centrifughează din nou, apoi se adaugă fixator proaspăt, iar după 15—20 minute se centrifughează din nou. Ultima dată se adaugă fixator în funcţie de densitatea celulelor. Primul fixator se toarnă încet picătură cu picătură şi nu se agită, iar la fixarea următoare se agită bine tubul.

Din acest amestec se toarnă 1—2 picături pe lame reci (ţinute în apă cu gheaţă), foarte curate. Lamele se usucă repede, în 20 s, fie suflînd puternic asupra lor, fie trecîndu-le de cîteva ori prin flacără, apoi se colorează cu Giemsa, 5—10 minute, sub control microscopic.

Cultura poate fi păstrată mai multe zile la congelator. Dacă metafazele sînt prea dispersate se centrifughează, şi după eliminarea supernatantului se adaugă fixator proaspăt. Se pun cîteva picături pe lame, care vor fi uscate lent. În cazul în care metafazele sînt înghesuite, cromozomii sînt contractaţi, se va centrifuga din nou şi se va adăuga fixator proaspăt. Uneori este nevoie de cîteva centrifugări succesive. Există însă şi riscul de a pierde celulele.

Scanned with OKEN Scanner

Culturi de sînge total (după Heinz, 1971)

Într-o seringă cu cîteva picături de heparină se scot 10—20 ml sînge, care se introduc într-un tub steril şi se amestecă bine. Apoi se adaugă 0,2—0,4 ml Phytohemaglutinine, se amestecă din nou, şi se lasă în frigider 15—20 minute. Dacă hematiile sedimentează se amestecă din nou. Se pregătesc 2—4 tuburi de cultură în care se pune 0,5 ml sînge, se adaugă 6 ml mediu de cultură, 2 ml plasmă obişnuită prin centrifugarea sîngelui rămas, 1 picătură Phytohemaglutinine şi 1 picătură penicilină. În total, fiecare flacon conţine aproximativ 8,5 ml soluţie. Se lasă în termostat 72 de ore, apoi se adaugă Colcemid 0,4 ml dintr-o soluţie de 0,0004%, încălzită la 37°C, 2—3 ore, şi se centrifughează 5—7 minute la 800—900 t.

Restul timpilor ca la cultura anterioară.

Micrometoda este metoda cea mai bună pentru laboratoarele cu dotare mijlocie, deseori singura posibilitate de a studia cariotipul nounăscuţilor şi al copiilor mici. Metoda folosită curent a fost pusă la punct de Arakaki şi Sparkes (1961) la care fiecare laborator a introdus modificări mai mult sau mai puţin importante.

Se pregăteşte un tub de cultură în care se pun 5 ml mediu şi 1—2 picături de Phytohemaglutinine. Se puncţionează pulpa degetului sau lobul urechii şi cu o pipetă de eritrocite se absorb 1—2 picături de sînge, care apoi se pun în tubul de cultură. După 72 de ore, eventual 96 de ore, se adaugă Colcemid 0,1 ml dintr-o soluţie 0,0004% ($2{,}5 \times 10^5$ M), încălzită la 37°C. Restul timpilor sînt similari cu cei din cultura de leucocite.

Prepararea şi utilizarea corectă a substanţelor utilizate prezintă o importanţă maximă. Iată cîteva indicaţii :

— Phytohemaglutininele se dizolvă în 5 ml de apă distilată sterilizată şi se păstrează în frigider. Soluţia este activă după dizolvare 3—4 săptămîni, iar substanţa uscată este activă indefinit. Unele tranşe sînt slab active.

— Mediul. În mod obişnuit se foloseşte mediul „TC 199 Difco" sau „MEM („Minimal Essential Medium") Gibco" şi, în lipsa acestora, mediul Cantacuzino 65 cu rezultate satisfăcătoare.

— Colcemid. Se pot utiliza soluţia Gibco gata preparată cu diluţia de 4 mcg/ml sau Colcemid (Difco) dizolvat în mediul Hanks. Concentraţia finală este de 4 mcg/ml.

— Proteine serice. Culturile nu cresc dacă nu se adaugă ser, indispensabil pentru metabolismul celulelor şi pentru menţinerea pH-ului. Se pot folosi ser uman, autolog sau omolog, şi ser de viţel.

— Soluţia hipotonică se prepară înainte de folosire. Cu rezultate la fel de bune se poate folosi şi o soluţie constituită din ser uman (o parte) şi apă distilată (5 părţi) sau ser de viţel diluat 1/6 $MgCl_2$ în apă şi hialuronidază (vezi benzile R).

— Fixatorul este preparat cu cîteva minute înainte de utilizare şi se păstrează în sticle mici pentru a nu absorbi apă. Se reînoiesc periodic.

— O atenţie desebită trebuie acordată lamelor, care trebuie să fie foarte bine curăţate şi de preferat subţiri.

Scanned with OKEN Scanner

— Giemsa se prepară înainte de utilizare şi se foloseşte o singură dată. Soluţia are un pH de aproximativ 7,2 şi se poate prepara astfel :

sol. Giemsa	10 ml
apă distilată	90 ml
0,15 M NH_4OH	3—5 ml

S-au mai utilizat şi alţi coloranţi Feulgen, aceto-orceină, albastru de metilen, albastru Unna.

Deoarece există eşecuri chiar în laboratoarele foarte bine utilate, se recomandă : să se facă mai multe tuburi cu culturi, de obicei 4 ; să se sterilizeze perfect seringile şi tuburile de cultură (multe eşecuri se datoresc infecţiei) ; să se verifice permanent pH-ul. Cînd culturile devin acide, galbene, se deschid tuburile pînă se revine la culoarea iniţială ; cînd devin bazice culturile au o culoare roşie-violet ; se verifică etanşeitatea tuburilor. În ambele cazuri, pH-ul se corectează cu HCl sau cu $NaHCO_3$, în aşa fel încît să rămînă constant, între 7,2 şi 7,4. Temperatura nu trebuie să depăşească 38°C ; la 39°—40° C culturile mor.

Studiul benzilor în lumină fluorescentă

Benzile Q

Deşi este cea mai costisitoare dintre metodele de bandare cunoscute pînă acum, rămîne totuşi tehnica de elecţie pentru identificarea cromozomului Y. Se folosesc numeroase variante ale metodei descrisă de Caspersson şi colab. (1970). Trebuie însă remarcat că benzile nu pot fi studiate decît la un microscop cu iluminare incidentă (Leitz-Ortholux). Microscopul MC—IOR nu este adecvat pentru acest tip de investigaţii.

Descriem metoda lui Evans (1972) :

Lamele sînt preparate în mod obişnuit (cromozomii trebuie să fie de foarte bună calitate) şi sînt colorate cu chinacrină dihidroclorid (Atebrină), sol. 1% dizolvată în apă deionizată, la pH 5,5—6, la temperatura camerei. Apoi se spală 2—3 minute în apă de robinet, se clătesc în apă deionizată, se usucă şi se montează în apă deionizată. Se studiază în aceeaşi zi în lumină fluorescentă, cu un filtru de excitaţie BG 12 şi cu un filtru barieră de 510 mm.

Benzile G

Pentru evidenţierea acestor benzi s-au pus la punct numeroase tehnici, care au fost împărţite în 4 categorii : 1) acid/salin/Giemsa ; 2) alcalin/salin/Giemsa ; 3) metoda Giemsa G ; 4) metoda cu tripsină. Nu toate sînt însă la fel de simple şi nu toate dau constant imagini concludente.

Vom prezenta numai tehnicile simple, care fireşte dau rezultate bune.

1. *Metoda alcalin/salin/Giemsa*. Benzi prin tratare cu NaOH (Piccotti, 1972).

Scanned with OKEN Scanner

Preparatele, fixate, sînt introduse în 0,07 N NaOH, 90 s, sau în 0,04 N NaOH, 2—3 minute, apoi lamele sînt spălate în mai multe schimburi cu etanol 70°, 95°, 100°, uscate şi incubate în tampon Sörensen, 24 de ore, la pH 6,8 şi 55°C. Se spală în apă distilată, se usucă şi se colorează cu Giemsa.

2. *Metoda Giemsa G* (Patil şi colab., 1972)

Lamele pe care s-au pus cîteva picături de cultură, după ultimul fixator, sînt uscate 1—2 minute la 60°C, pe o placă caldă, şi se colorează cu Giemsa la pH 9. Se tatonează timpul optim de colorare, care variază între 1 şi 6 minute.

3. *Metoda cu tripsină* (Seabright-Hsu, 1972).

Preparatele se ţin la termostat două ore. Lamele se acoperă cu o soluţie de tripsină: o parte dizolvată în 24 părţi de mediu Hanks, fără Ca şi Mg, 15—60 s, se colorează cu Giemsa 4—5 minute pentru contrast de fază şi 10 minute pentru microscopia obişnuită şi se spală.

Benzile C

Giemsa 11 (după Bobrow şi colab., 1972)

Lamele sînt acoperite cu o soluţie Giemsa 1/40 în 0,005 NaOH, la pH 11, şi se colorează aproximativ 8—10 minute.

Metoda lui Arrighi şi Hsu (1971)

Este ceva mai complexă, dar rezultatele sînt mult mai bune.

Preparatele sînt tratate cu RN-ază 100 μg/ml în 2 × SSC la 37°C, într-o cameră umedă, 60 minute, apoi se spală de mai multe ori în 2 × SSC, etanol 70% şi etanol 95%, şi se usucă. Lamele se tratează cu 0,07 NaOH, 2 minute, se spală în mai multe schimburi de etanol 70% şi etanol 95%, se incubează în 2 ×SSC sau 6 × SSC la 65° C, 12 ore, se spală de mai multe ori în 70% etanol şi 95% etanol, se colorează 15—30 minute în Giemsa, se spală şi se montează.

Formula SSC

10 × SSC 1,5 M NaCl
0,15 M citrat trisodic

Soluţia se aduce la pH 7 cu 1,0 N NaOH şi se diluează pînă la concentraţia dorită cu apă distilată.

Formula Giemsa

1) 15 ml apă distilată
1,5 ml 0,1 M acid citric

Soluţia se aduce la pH 6,8—7,2 cu 0,2 M Na_2HPO_4

2) 1,5 ml metanol pur
5 ml Giemsa

sau 10 ml Giemsa în tampon fosfat la pH 7,0.

Scanned with OKEN Scanner

Benzile R (după Dutrillaux și Lejeune, 1971)

Culturile sînt obișnuite, numai soluția hipotonică este deosebită:

Ser de vițel diluat 1/6	15 vol.
$MgCl_2$ în apă (3,39%)	1 vol.
Hialuronidază	2,5 U.I./ml

Fixarea poate fi cea obișnuită, dar se recomandă ca primul fixator să fie constituit din:

Etanol absolut	6 vol.
Cloroform	3 vol.
Acid acetic	1 vol.

După 25 minute se centrifughează și se adaugă:

Etanol	3 vol.
Acid acetic	1 vol.

Lamele se lasă cel puțin 3 ore, dar cele mai bune rezultate se obțin cu preparate făcute cu cîteva zile în urmă. Preparatele sînt introduse într-o soluție de tampon fosfat pH 6,5, la 86—87°C, 10 minute, au într-o soluție ionică echilibrată (soluție Earle), la pH 6,5, 10—20 minute, la 87°C. Apoi lamele se clătesc și se colorează cu Giemsa.

Giemsa	4%
Tampon fosfat	4%
Apă distilată	92%

Dacă nu apar benzi, se prelungește perioada de încălzire. Prin încălzirea soluției la 92—95°C se obțin benzi C. Astfel, cu aceeași metodă se obțin două tipuri de benzi.

Bandare simultană G și C

Printr-o tehnică simplă se pot obține ambele tipuri de benzi. Lamele sînt preparate în mod obișnuit, se tratează cu o soluție 0,2 N HCl, 15 minute, se spală cu apă, se pun în 2 × SSC, pH 7, la 60°C, 10 minute, se deshidratează cu alcool și se colorează cu soluția Wright diluată 1 : 3 cu tampon fosfat (pH 6,7), 0,13 M, 3—4 minute.

Tehnici de analiză a meiozei

Studiul spermatocitului

Examen direct

a) *Prin strivire* (Luciani, 1968)

Se incizează un mic fragment testicular (2 × 2 × 2 mm) și se plasează într-o soluție salină izotonică la temperatura camerei; se separă

Tabelul nr. 23

Caracteristicile principale ale tehnicilor de bandare (după Dutrillaux, 1973)

Autori	Tehnică						Rezultate								
	Fluorescență						Benzi	Distale	Intermediare		Centromerice	Sateliți	Constricții secundare	Y	
														p	q
Caspersson (1970)							Q	—	+	—	—	variabil	—	—	+
	Denaturare					Colorare									
Pardue și Gall (1970)	—	NaOH	—												
Arrighi și Hsu (1971)	HCl	NaOH	RN-ază	SSC × 6	65°C — 12 h	Giemsa	C	—	—	—	+	±	1 + 9 +	—	+
Summer și Evans (1971)	—	NaOH	—	SSC × 2	60°C — 1 h	Giemsa									
Dutrillaux (1972)	—	—	—	uree	87°C — 30″—4′	Giemsa							16 +		
Summer și Evans (1971)	—	—	—	SSC × 2	60° C— 1 h	Giemsa pH 6,8									
Schnedl (1971)	—	NaOH	—	Sörensen	59° C— 24 h	Giemsa pH 7									
Dretz (1971)	—	NaOH	—	SSC × 12	60° C— 72 h	Giemsa pH 6,6							1 +		
Bhasin și Foerster (1972)	—	—	—	SSC × 6	65°C —100′	Giemsa pH 6,7	G	—	+	—	+	—	9 —	—	+
Seabright (1971)	—	—	—	tripsină	t. ambiantă 2—3′	Leishman pH 6,8							16 —		
Dutrillaux (1971)	—	—	—	pronază-α-chimotripsină	37°C — 3—3′	Giemsa pH 6,5									
Lubs și Patil (1971)	—	—	—	—		Giemsa pH 9									
Berger (1972)	—	—	—	uree 8 M	t. ambiantă 30′	Giemsa pH 6,7									
Dutrillaux (1971)	—	—	—	mediu Earle pH 6,7	87°C — 10′	Giemsa pH 6,5	R	+	—	+	—	variabil	—	+	—

Scanned with OKEN Scanner

tubii unii de alţii, apoi se transferă într-o soluţie hipotonică 0,6%, 10 — 30 minute, la temperatura camerei; transferul se face pe o lamă bine degresată într-o soluţie de orceină acetică şi apoi tubii sînt dilaceraţi cu ajutorul a două pense; resturile tubulare sînt eliminate. Peste celulele germinale rămase pe lamă se adaugă o lamelă şi se apasă timp de 1 minut, apoi lama este introdusă într-o baie de alcool, 15—30 minute, după care se scoate lamela şi se elimină excesul de colorant.

b) *Tehnica de suspensie celulară şi uscare la aer* (Ford-Evans, 1968)

Un mic fragment de testicul se plasează imediat într-o soluţie hipotonică de KCl 0,44%, în care se ţine 10—30 minute sau chiar 3—4 ore, dacă examenul nu se face imediat. Tubii sînt dilaceraţi şi suspensia se transferă într-un vas conic de centrifugă de 15 ml unde se lasă să se sedimenteze 1—2 minute, apoi supernatantul se transferă într-un alt vas de centrifugă. Apoi se centrifughează 7 minute, la 1 000 ture/minut, şi supernatantul este eliminat. Se adaugă 5—6 ml fixator, două părţi metanol, o parte acid acetic, se ţine la frigider 1—3 ore, se pun cîteva picături pe o lamă ţinută la gheaţă şi se colorează cu Giemsa.

c) *Cultură în suspensie* (Dutrillaux, (1971)

Tubii seminiferi, dilaceraţi, sînt transferaţi într-un vas steril de cultură, apoi într-un termostat la 37° C, 48 de ore. Etapele ulterioare sînt similare cu cele descrise la metoda directă.

Metodele pentru studiul ovocitului sînt mult mai complexe şi de aceea nu au o largă utilizare.

Testul micronucleilor

Testul micronucleilor este o metodă *in vivo* pentru determinarea rapidă a efectului mutagen al substanţelor chimice. Studii comparative efectuate cu acest test şi metode citogenetice convenţionale au arătat o bună corelaţie între incidenţa micronucleilor (corpi Howel-Jolly) şi a aberaţiilor cromozomiale obţinute în condiţii identice (fig. 94).

În tehnica de preparare, ca şi în citirea frotiurilor, metoda micronucleilor este mai simplă şi mai rapidă decît analiza cromozomilor metafazici, dar inferioară acesteia în ceea ce priveşte acurateţea. De aceea, testul micronucleilor a devenit o metodă folosită în „screeningul" toxicologic de rutină (Boller şi Schmid, 1970; Heddle, 1973; Schmid, 1975).

Metoda se bazează pe următoarele principii: în timpul mitozei, ca o consecinţă a acţiunii mutagenului chimic, cromatidele acentrice şi fragmente cromozomiale rămîn în urma elementelor ce migrează către polii celulei. După telofază, elementele întîrziate sînt incluse în celulele-fiice sub forma unuia sau a mai multor nuclei secundari, care sînt de regulă mult mai mici decît nucleul principal şi de aceea sînt numiţi micronuclei. Pe frotiurile de măduvă osoasă a diverselor mamifere tratate cu agenţi mutageni, micronucleii apar în variate tipuri celulare după un interval de minimum 24 de ore, timp în care celulele au realizat una sau mai multe mitoze. Micronucleii pot fi găsiţi deci în: mieloblaste, mielocite, eritro-

blaşti etc. De cele mai multe ori apar în eritrocite, celule anucleate în mod normal, fapt ce permite recunoaşterea mai uşoară a acestor corpusculi.

Substanţele testate sînt administrate animalului de experienţă. Apoi se extrage măduva osoasă a animalelor sacrificate, cu ajutorul unui ac adaptat unei seringi plină cu ser de viţel, prin pulsarea a aproximativ 0,2 ml ser. Măduva este centrifugată 5 minute, la 1 000 t, în tuburi de centrifugă cu 5 ml de ser fetal de viţel, după care se elimină supernatantul.

Celulele din sediment sînt amestecate cu grijă prin aspirare cu o pipetă Pasteur siliconizată; din ele se fac frotiuri. Colorarea se face după tehnica May-Grünwald-Giemsa astfel: 3 minute cu soluţie May-Grün-

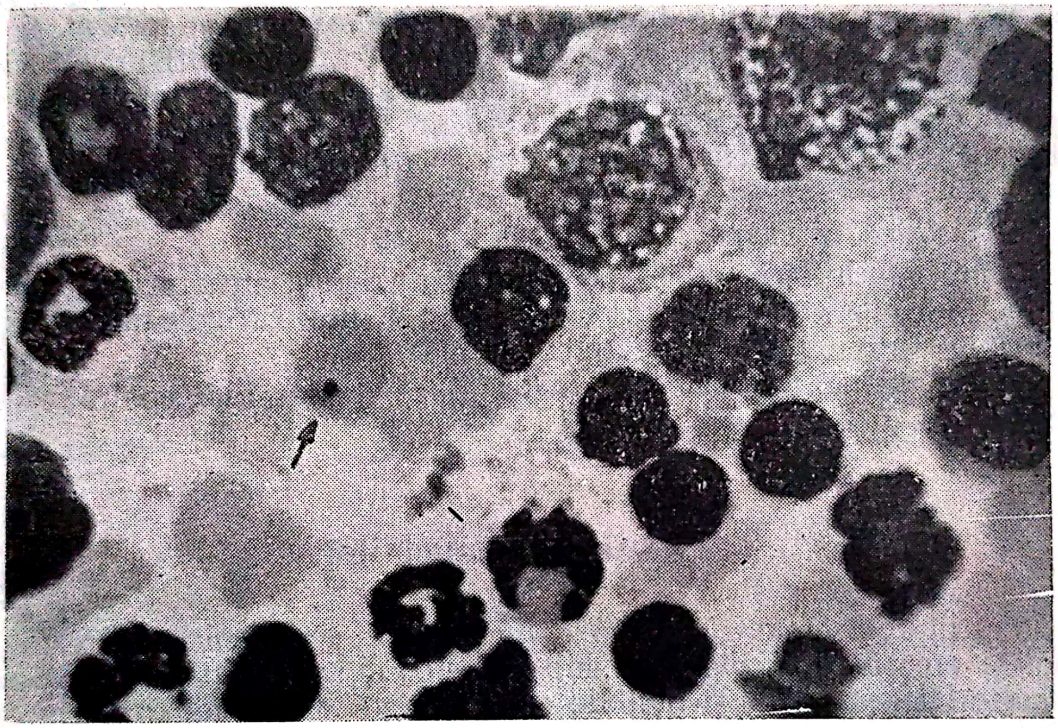


Fig. 94. — Celulă cu un micronucleu.

wald nediluată, 10 minute cu soluţia Giemsa diluată 1 : 6 cu apă distilată. După aceasta, frotiurile se usucă cu hîrtie de filtru, se clarifică în xilol şi se montează cu lamele.

Se recomandă analiza a 2 000 de eritrocite policromatice, care, spre deosebire de eritrocitele mature, după colorare capătă o nuanţă albăstruie.

Studiul cromozomilor meiotici

Cercetarea cromozomilor meiotici are încă un caracter de excepţie deoarece un fragment de gonadă se obţine greu. Chiar cînd se face o biopsie gonadală, frecvent testiculară, fragmentul trebuie utilizat şi pentru cercetări histologice, biochimice, culturi de celule. Imaginile cromozo-

Scanned with OKEN Scanner

miale nu sînt întotdeauna de foarte bună calitate, iar numărul stadiilor celulare analizabile este restrîns. Cu toate acestea, studiul meiozei explică uneori infertilitatea.

Se pot studia 5 stadii: spermatogonia, pachitenul, diachineza, metafaza I și metafaza II.

I. În spermatogonie, cromozomii sînt ușor de identificat și sînt clasificați conform criteriilor stabilite de Denver. Cercetările făcute pînă acum au scos în evidență un fapt important: bărbați cu cariotip normal în sîngele periferic pot avea un mozaic gonozomial. Evans și colab. (1970), dar nu numai ei, au descoperit un mozaic 46, XY/47, XYY la un bărbat cu complement cromozomial somatic 46, XY.

II. Stadiul pachiten a fost puțin explorat. Dutrillaux și colab. (1972) au studiat un bărbat azoospermic — purtător al unei translocații între un cromozom X și 1 — și au remarcat că vezicula sexuală era absentă în 66% dintre pachiteni. În 7% dintre pachiteni vezicula era mică, iar în 2% foarte mare.

Koulischer și Schoysman (1974) au observat la un bărbat steril că bivalenții nu se asociau perfect. Koulischer și colab. (1975) au ajuns la concluzia că asinapsa parțială este prezentă la aproape 10% dintre bărbații sterili, azoospermici sau oligospermici. La cromozomii cu această anomalie lipsește și vezicula sexuală.

Hulten (1974) a semnalat un alt fapt important și anume, că raportul leptoten—pachiten, 1/6 la bărbații normali, crește și ajunge la 3/1 la bărbații sterili. Semnificația observațiilor menționate este incertă.

III. Stadiul de diachineză și metafaza I au adus cele mai numeroase și cele mai utile informații. Imaginile sînt clare și permit o analiză amănunțită a unor aberații cromozomiale. La bărbații sterili s-au observat univalenți, fragmente de bivalenți sau poliploidii importante. Evident, cînd există translocații în cromozomii somatici, în diachineză apar configurații caracteristice.

IV. Metafaza II. În mod obișnuit se găsesc puține metafaze II, dacă cumva se găsesc. De aceea se știe încă puțin despre acest stadiu. La cîțiva bărbați sterili s-a remarcat apariția unor metafaze multiple.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

Abuelo D., Feingold M., Clinic. Ped., 1969, **8**, 7, 416.

Achs R., Harper R., Amer. J. Obst. Gynecol., 1969, **101**, 7, 1 006.

Addor C., Cox J. N., Cabrol C., Crippa L., J. Génét. Hum., 1975, **23**, 109.

Ahearn M. J., Trujillo J. M., Cork A., Fowler A., Hart J. S., Cancer Res., 1974, **34**, 2887.

Aksu F., Mietens C., Scholz W., Klin. Pädiat., 1976, **188**, 220.

Alfi O., Donnel G. N., Crandall B. F., Derencsenyi A., Menon R., Ann. Génét., 1973, **16**, 17.

Allaneau Cl., Méd. Inf., 1970, **5**, 378.

Alter M., Gollin R., Yunis Y., Peagler F., Bruhl H., Amer. J. Hum. genet., 1966, **18**, 507.

Anderson H., Filipsson R., Fluur E., Koch B., Lindsten J., Wedenberg E., Acta oto-laryng., 1969, supl. 247.

Arakaki D. T., Sparkes R., Cytogenetics, 1963, **2**, 57—60.

Arakaki D. T., Waxman S. H., Obst. Gynecol., 1970, **35**, *2*, 264.

Arrighi F. E., Hsu T. C., Cytogenetics, 1971, **10**, 81.

Aslev J., Reinwein H., Dtsch. Med. Wschr., 1958, **86**, 601.

Atkins L., Engel F., Lancet, 1962, **II**, 20.

Aurias A., Laurent C., Ann. Génét., 1975, **18**, *3*, 189.

Ayral D., Cah. med. Lyonnais, 1972, **48**, *33*, 3 839.

Ayraud N., Szepetowski G., Gares R., Vaillaud J. C., Ann. Génét., 1970 a, **13**, *3*, 199.

Ayraud N., Namer J., Pastorello R., Abbes M., Ann. Génét., 1970 b, **13**, *2*, 117.

Ayraud N., Duplay J., Grellier P., Bezon A., Martinon J., Nouv. Presse Méd., 1972, **1**, *43*, 2 902.

Bahner F., Schwartz G., Heinz H. H., Walter K., Acta Endocrinol., 1960, **35**, 397.

Bain A.D., Scott J.S., Lancet, 1965, **I**, 1 035.

Baker D., Telfer M.A., Richardson C.E., Clark G. R., JAMA, 1970, **214**, *5*, 869.

Bardin C. W., Bullock L. P., Jänne O., Jacob S. T., J. Steroid Biochem., 1975, **6**, 615.

Barlett D. J., Hurley W. P., Brand C. R., Poole W., Nature, 1968, **219**, 351.

Barr M.L., Bertram E. G., Nature, 1949, **163**, 676.

Barr M. L., Carr S. H, Canad. Med. Ass. J., 1960, **83**, 979.

Barr M. L., în K. L. Moore, *The sex chromatin*, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1966.

Barr M. L., Sergovich F. R., Carr D. H., Shaver E. L., Canad. Med. Ass. J., 1969, 101, 247.

Bartuska D., Vardaro L., Pediatrics, 1972, **49**, 149.

Bateman A. J., Lancet, 1962, **II**, 1 383.

Beattie K.M., Zuelzer W.W., Mc Guire D. A., Cohen F., Transfusion, 1964, **4**, 77.

Becker K. L., Hoffman D. L., Albert A., Underdahl L. O., Mason L. H., Minn R., Arch. Intern. Med., 1966, **118**, 314.

Becker F. J., van Gemund J. J., Maandschrift voor Kindergeneeskunde, 1968, **5**, 145.

Behr P., Noel B., Quak B., Bull, Soc. Méd. Moselle, 1968, **57**, 678.

Beitzke A., Päd. und Päd., 1972, **7**, 183.

Benda C.E., în *Mongolism*, Ciba Found. Study Group No. 25, 1967, 18.

Benedict W.F., Porter J.N., Brown C.D., Doyle S. J., Lancet, 1962, **1**, 922.

Scanned with OKEN Scanner